UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE : 1975 N° :

THESE

pour

le DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

par

Jean-Jacques YEURC'H

né le : 18 Décembre 1949

à : PARIS VI ème

présentée et soutenue publiquement le :

SYNDROME DE SHWACHMAN A REVELATION NEO-NATALE (A PROPOS D'UNE OBSERVATION ET REVUE DE LA LITTERATURE)

Président : Monsieur H. LESTRADET , Professeur .

UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE : 1975 N° :

THESE

pour

le DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

par

Jean-Jacques YEURC'H

né le : 18 Décembre 1949

à : PARIS VI ème

présentée et soutenue publiquement le :

SYNDROME DE SHWACHMAN A REVELATION NEO-NATALE (A PROPOS D'UNE OBSERVATION ET REVUE DE LA LITTERATURE)

Président : Monsieur H. LESTRADET , Professeur .

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL Année 1975/1976

- DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER
- PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS
- DOYEN : Professeur E. FOURNIER

PROFESSEURS :

Anatomie et organogénèse

J. P. LASSAU — Prof. Agrègé

Anatomo-Pathologie

J. ROUJEAU — Professeur

N. CHELLOUL — Prof. Agrègé

Anesthésiologie

J. F. MONTAGNE — Prof. Agrègé

E. ECHTER — Prof. Agrègé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrègé

Biochimie

M. BOURRILLON — Professeur

P. TIOLLAIS — Prof. Agrègé

Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale

M. BURGEAT — Prof. Agrègé

M. DUVELLEROY — Prof. Agrègé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN — Prof. de Clinique cardiologique

J.J. WELTI — Prof. sans chaire

H. SLAMA-CHALOUM — Prof. Agrègé

R. GOURGON — Prof. Agrègé

G. MOTTE — Prof. Agrègé

Chirurgie générale

J. PERROTIN — Prof. de Pathologie chirurgicale

P. HAUTEFEUILLE — Prof. Agrègé

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladie cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrègé
A. PUISSANT	Prof. Agrègé
S. BELAICH	Prof. Agrègé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrègé

Gastro-entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-Entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrègé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrègé

Hématologie-Immunologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'immunologie-hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
J. CAEN	Prof. Agrègé
J. COLOMBANI	Prof. Agrègé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrègé
G. SHAISON	Prof. Agrègé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrègé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof. sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrègé
B. BOUTON	Chargé de cours

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Médecine du Travail

M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrègé

Médecine interne

D. KUNTZ	Prof. Agrègé
J. ROUFFY	Prof. Agrègé

Médecine légale

E. FOURNIER	Prof. de médecine légale et toxicologique

Neuro-chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrègé
A. REY	Prof. Agrègé

Neuro-Psychiatrie

B. PEPIN	Prof. sans chaire
A. GORCEIX	Prof. Agrègé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrègé

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0033

Orthopédie Traumatologie

Chirurgie plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
L. DUFOURMENTEL	Prof. Associé
J. WITWOET	Prof. Agrègé

Oto-rhino-laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrègé

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
D. LABRUNE	Prof. Agrègé
D.M. DESBOIS	Prof. Agrègé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrègé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrègé .

Psychiatrie infantile

M. DUGAS	Prof. Agrègé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de cours

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET	Prof. Agrègé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrègé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Radio Isotopes

Y. MAJEAN	Prof. Agrègé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de clinique Rhumatologique
A. RYCKWAERT	Prof. Agrègé
M. KAHN	Prof. Agrègé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de clinique Thérapeutique
C. CAULIN	Prof. Agrègé
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrègé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrègé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrègé .

MEDECINS, CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ -CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges .

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENARD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMI NI Thérèse - M.M. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA R. MIKOL François- NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J - VERGNON H. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève .

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS .

-8-8-8-8-

A Monsieur le Docteur Bernard L E S A G E ,

Qui m'a inspiré ce sujet de thèse et m'a soutenu dans la réalisation de ce travail .

Qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance .

A notre Maitre et Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. LESTRADET

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail .

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude et de nos sentiments dévoués .

A mes Maitres dans les HOPITAUX

- Monsieur le Docteur L A Z A R D
- Monsieur le Docteur LEBOURGES
- Monsieur le Docteur V I G U I É
- Monsieur le Docteur S I G A L
- Monsieur le Docteur P O U J O L

Avec toute ma reconnaissance et
ma profonde gratitude .

P L A N

I - HISTORIQUE

II - OBSERVATION

III - LE SYNDROME DE SHWACHMAN

A) - Circonstances étiologiques

B) - Symptomatologie clinique et biologique

C) - Evolution - Traitement

D) - Etude anatomique

IV - LIMITES DU SYNDROME - CLASSIFICATION

V - PROBLEMES ETIOPATHOGENIQUES

VI - TRAITEMENT

VII - CONCLUSION

VIII - BIBLIOGRAPHIE

HISTORIQUE

La lipomatose du pancréas est une affection connue anatomiquement de longue date, puisque les premières observations publiées remontent à 1883 (Bright) et 1857 (Virchow) . Elles concernent des adultes .

Chez l'enfant la première observation est celle d'Opie en 1919 et tous les cas étudiés jusqu'en 1964 sont diagnostiqués par l'examen histologique du pancréas prélevé après la mort .

En 1953, Di Sant'Agnese et Darling décrivent les anomalies sudorales de la mucovicidose . L'hypoplasie du pancréas exocrine peut-être séparée de celle-ci par le test de la sueur .

Nézelof et Watchi (1961) décrivent dans un de leurs cas des lésions de fibrose myocardique déjà observée par Wissler et Zollinger (1945) et Seifert (1956) .

En 1964, Bodian le premier, confirme le diagnostic du vivant du malade par biopsie pancréatique dans ses deux observations .

La même année, Shwachman, Diamond, Oski et Khaw qui rapportent 6 observations, soulignent la fréquence des désordres hématologiques au cours de cette affection .

Mozziconacci et Guy Grand en 1966 rapportent un nouveau cas et décrivent une anomalie des ilôts de Langerhans .

Jeune et Coll en 1967, proposent de différencier deux syndromes : hypoplasie du pancréas exocrine avec ou sans troubles hématologiques ; la première de ces affections constituant le " Syndrome de Shwachman " .

.../...

.../...

Burke et Coll en 1967 , complètent ce syndrome avec les signes osseux (dysostose métaphysaire) à différencier du " Cartilage hair hypoplasia syndrome " de Mac Kusick .

Hooft en 1968 apporte un argument diagnostic supplémentaire avec la pancréatographie à la méthionine marquée et un élément nouveau dans le traitement de la maladie par l'utilisation de triglycérides à chaines moyennes dans le régime de ces malades .

Dès lors les observations se multiplient, en particulier Shmerling (1968) , Saint-Martin (1969) , Taybi (1969) Sacrez (1969) , Hudson et Aldor (1970) , Doe (1973) , Lucking (1972) , Fellman (1972) , Mac Lennan (1974) .

L'étude de la littérature nous permet , à ce jour, de colliger 73 observations .

.../...

OBSERVATION

Nathalie TH. ..... est née le 4 juillet 1974 à la Maternité de l'hôpital. C'est le premier enfant vivant de parents bien portants et non consanguins.

La mère âgée de 28 ans est de groupe sanguin AB + .

Une première grossesse en 1973 donne naissance à une fille mort-née. L'analyse anatomopathologique du placenta montrait une endartérite sténosante avec infarctus blanc.

La grossesse actuelle est normale, conduite jusqu'au terme de 38 semaines. L'accouchement se déroule normalement, par voie basse, donnant naissance à une fille pesant 2.450 grammes d'une taille de 41 cm. avec un périmètre cranien de 31 cm. Le placenta pèse 550 grammes et ne présente pas d'anomalies macroscopiques .

Les premières 24 heures de vie s'écoulent sans incidents. Mais le 6 juillet 1974 à J2, l'enfant est transférée dans le Service de Pédiatrie devant l'apparition d'une pâleur, d'un ictère, de selles liquides, glaireuses entrainant une légère déshydratation .

A l'entrée dans le Service il existe des oedèmes des paupières et des extrémités, des petites pétéchies, une hypotonie axiale modérée. On retrouve l'ictère et les stigmates de la déshydratation . Il n'y a pas d'hépato-splénomégalie, l'hémodynamique est satisfaisante. On ne note aucune dysmorphie .

La NFS , faite à J2 , montre une pancytopénie :

- GR = 2.700.000 /mm3
  Hémoglobine = 9,5 g %
  Hématocrite = 28 %
  Erythroblastes = 3 %
  Réticulocytes = 5 %
- 500 leucocytes /mm3 dont 22 % neutrophiles
  72 % lymphocytes
  6 % myélocytes
- 8.500 plaquettes / mm3

.../...

Sur le plan métabolique :

- l'étude des gaz du sang est sensiblement normale =

  PH = 7,28
  PCO2 = 40
  BE = - 8
  RA = 19,5

- le ionogramme sanguin montre une hypokaliémie à 2,8 mEq/l , et une natrémie à 133 mEq/l .
- bilirubine = 118 mg/l avec Coombs négatif chez cet enfant de groupe sanguin A +
- glycémie , calcémie normales
- l'hémostase malheureusement très incomplète montre :

  T.P. = 47 %
  I = 2,70 g
  V = 72 %

Au total, la première impression chez ce nouveau-né ictérique, présentant une pancytopénie et une déshydratation modérée, est celle d'une infection néonatale . D'autant que l'on apprend que le jour de l'accouchement, la mère était fébrile (39 °) et présentait une diarrhée .

L'attitude thérapeutique consiste à mettre en oeuvre une réhydratation par voie parentérale, à instituer une antibiothérapie (Ampicilline 400 mg/j , Gentamycine 6mg/j) et à transfuser 50 cc de sang total .

L'évolution va montrer une correction de la déshydratation tant sur le plan clinique que biologique alors que persistent des selles molles, nombreuses et la courbe de poids stagnante . Malgré ce fait, une réalimentation par l'ALL 110, puis par le lait Nursie est entreprise .

Sur le plan hématologique on ne note aucune amélioration des troubles observés au 2ème jour de vie : anémie, neutropénie et thrombopénie persistent .

Parallèlement l'hypothèse d'une infection néonatale ne reçoit aucune confirmation :

- les prélèvements bactériologiques reviendront tous stériles (hémocultures, ponction lombaire, ECBU , coprocultures , prélèvements périphériques) .

- négativité également des sérodiagnostics pour la rubéole et la toxoplasmose .

- le BW et la recherche d'inclusions cytomégaliques sont négatifs .

Du point de vue radiologique, les radiographies pulmonaires ne montrent pas de foyer infectieux ; par contre on note sur les radiographies osseuses faites le 16 juillet 1974 l'existence de bandes claires métaphysaires au niveau de l'extrémité inférieure des fémurs, associées à l'hypérostose physiologique, qui disparaitront sur les radiographies ultérieures.

Dans une première phase, qui a duré 2 mois, ce fut le temps des hésitations diagnostiques, d'autant que seuls les troubles hématologiques ont retenu l'attention .

En effet :

- dans la série blanche, le fait dominant est l'existence d'une leuconeutropénie sévère, les chiffres absolus de polynucléaires neutrophiles par mm3 étant pratiquement toujours inférieurs à 1.000 (parfois même inférieurs à 500) - (Tableau I) . Le nombre des lymphocytes est satisfaisant, toujours supérieur à 3.000/mm3 - (Tableau II) .

- dans la série rouge, les troubles, quoique moins sévères, sont nets, le chiffre des hématies est souvent inférieur à 3 millions. Le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 10 g. % , ne remontant que transitoirement après transfusion - (Tableau III) . Les réticulocytes sont bas, inférieurs à 50.000 - (Tableau IV) .

- les plaquettes sont également abaissées, le plus souvent en dessous de 100.000 - (Tableau V) .

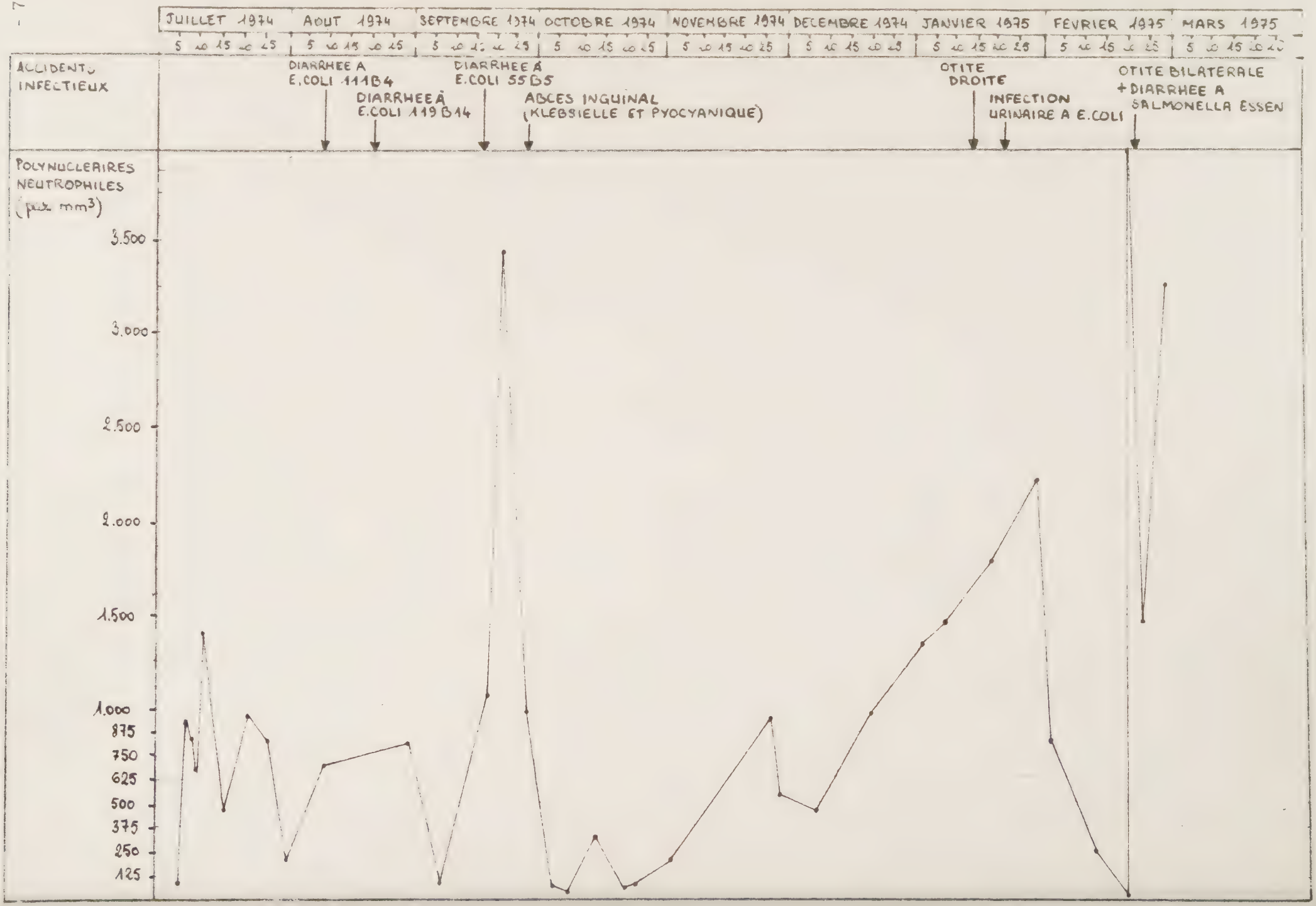
Aussi l'enquête hématologique va-t-elle essayer de retrouver une cause à cette pancytopénie :

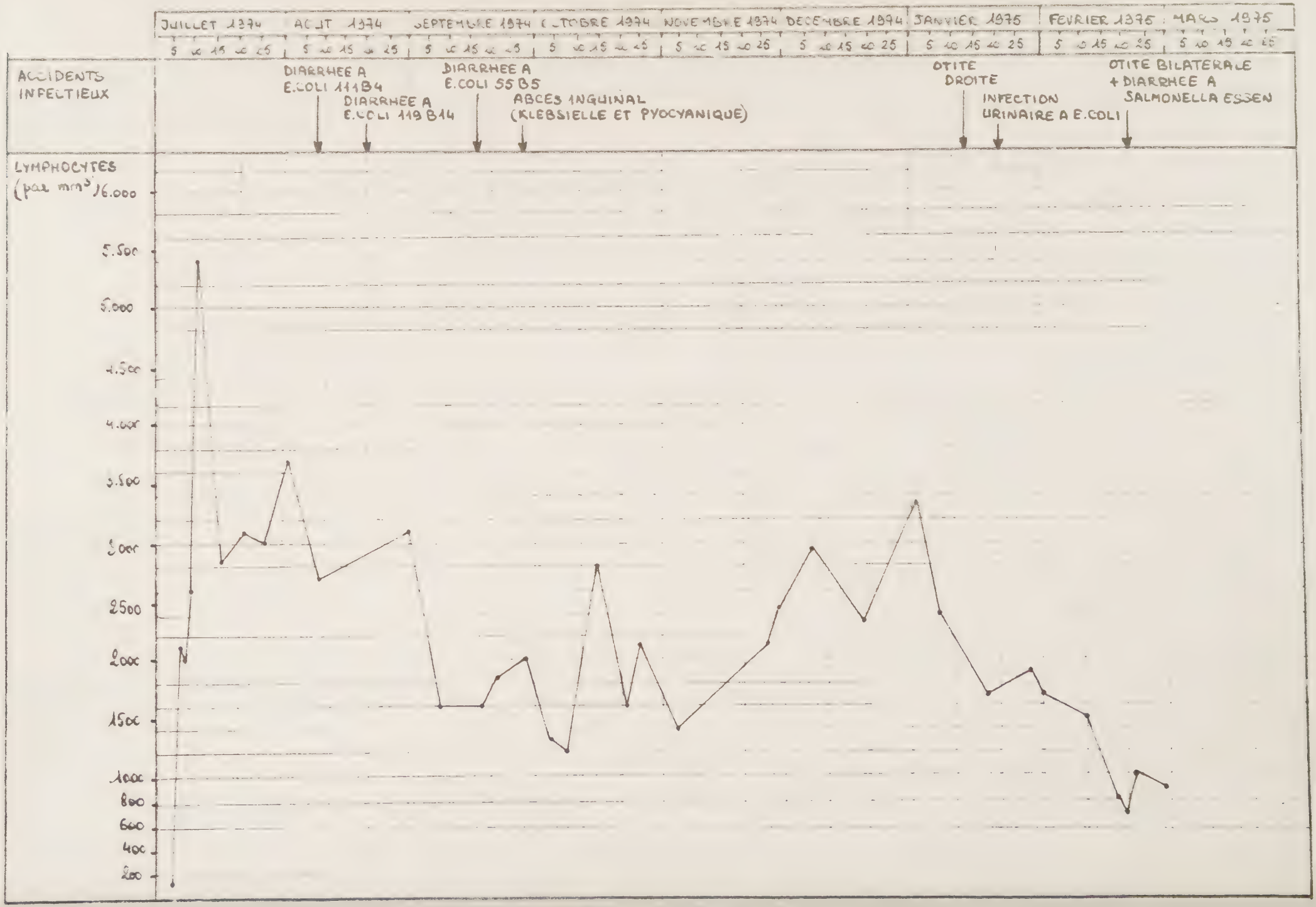
- sur le plan clinique on ne retrouve pas de prise de toxiques pendant la grossesse :

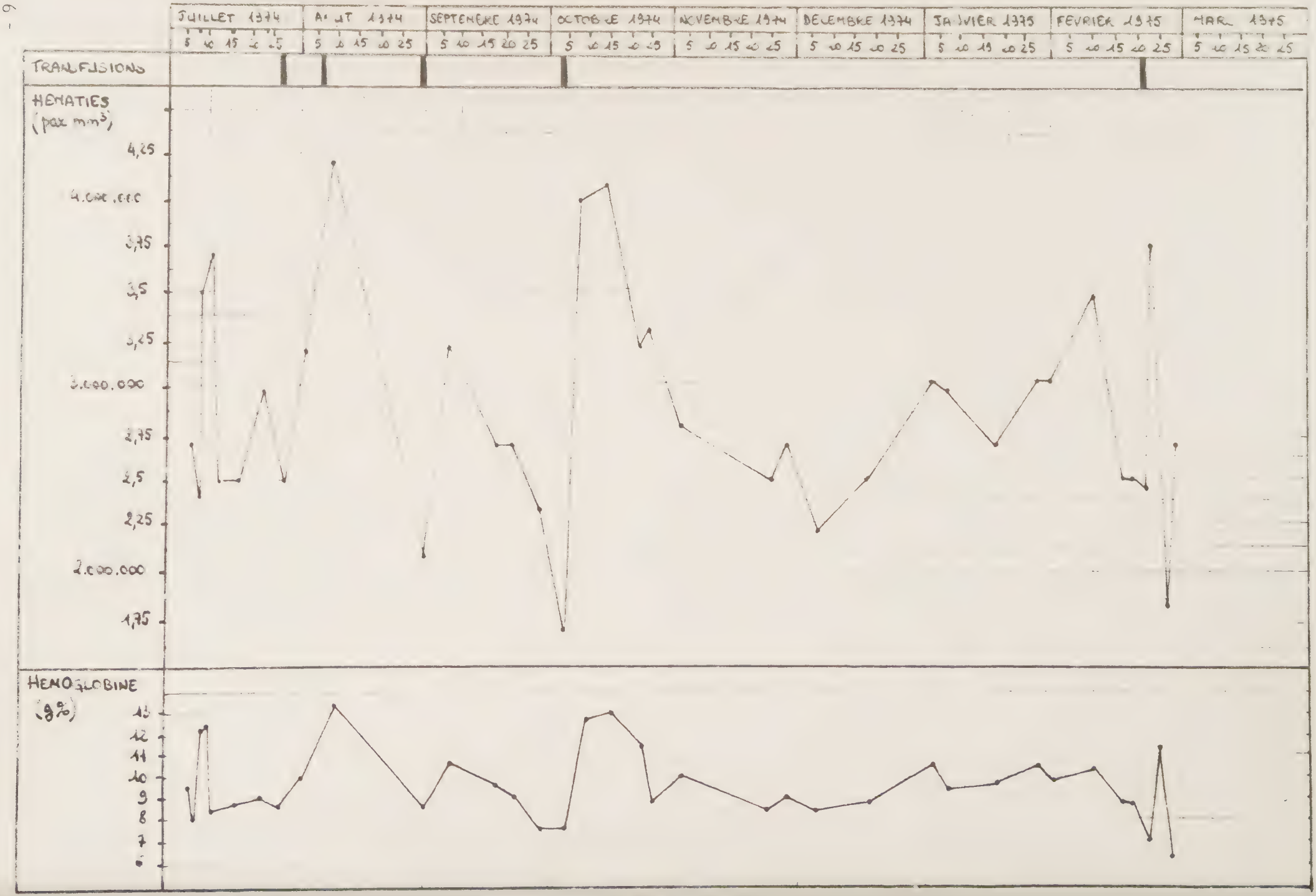
  l'examen clinique de l'enfant ne montrera jamais de splénomégalie, d'adénopathies, ni de purpura, ni de dysmorphie .

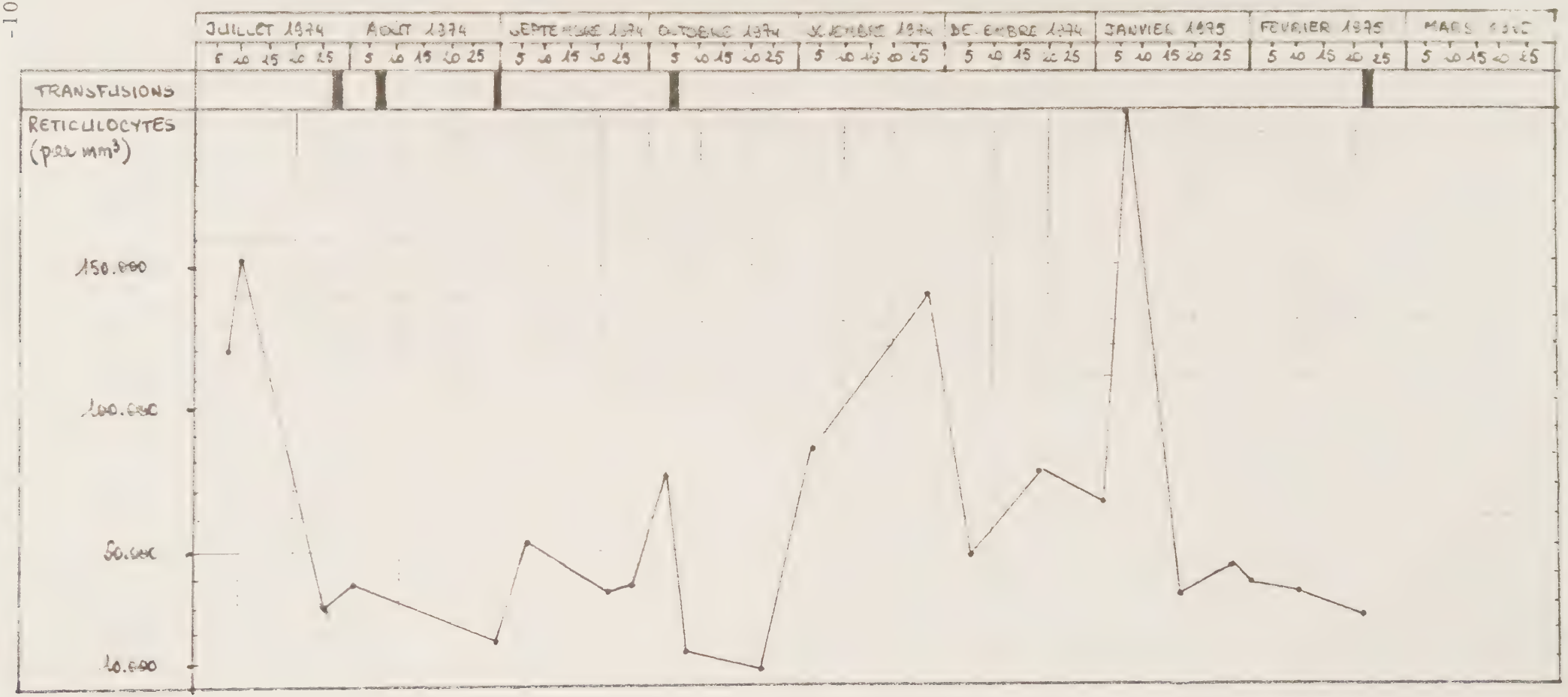
- sur le plan biologique :

  le médullogramme du 6.8.74 (Pr. TEILLET - Hôpital de Colombes) - (Tableau VII) montre une moelle très riche avec présence d'éléments des différentes lignées sans cellules anormales et l'existence d'un trouble de maturation intéressant les 3 lignées .


JUILLET 1974
AOUT 1974
SEPTEMBRE 1974
OCTOBRE 1974
NOVEMBRE 1974
DECEMBRE 1974
JANVIER 1975
FEVRIER 1975
MARS 1975
ACCIDENTS INFECTIEUX
DIARRHEE A E.COLI 111B4
DIARRHEE A E.COLI 119B14
DIARRHEE A E.COLI 55B5
ABCES INGUINAL (KLEBSIELLE ET PYOCYANIQUE)
OTITE DROITE
INFECTION URINAIRE A E.COLI
OTITE BILATERALE + DIARRHEE A SALMONELLA ESSEN
POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES (par mm3)
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
875
750
625
500
375
250
125


JUILLET 1974
AOUT 1974
SEPTEMBRE 1974
OCTOBRE 1974
NOVEMBRE 1974
DECEMBRE 1974
JANVIER 1975
FEVRIER 1975
MARS 1975
ACCIDENTS INFECTIEUX
DIARRHEE A E.COLI 111B4
DIARRHEE A E.COLI 119 B14
DIARRHEE A E.COLI 55 B5
ABCES INGUINAL (KLEBSIELLE ET PYOCYANIQUE)
OTITE DROITE
INFECTION URINAIRE A E.COLI
OTITE BILATERALE + DIARRHEE A SALMONELLA ESSEN
LYMPHOCYTES (par mm³)
6.000
5.500
5.000
4.500
4.000
3.500
3.000
2500
2000
1500
1000
800
600
400
200


JUILLET 1974
AOUT 1974
SEPTEMBRE 1974
OCTOBRE 1974
NOVEMBRE 1974
DECEMBRE 1974
JANVIER 1975
FEVRIER 1975
MARS 1975
TRANSFUSIONS
HEMATIES (par mm³)
4,25
4.000.000
3,75
3,5
3,25
3.000.000
2,75
2,5
2,25
2.000.000
1,75
HEMOGLOBINE (g%)
12
11
10
9
8
7
6


JUILLET 1974
AOUT 1374
SEPTEMBRE 1974
OCTOBRE 1974
NOVEMBRE 1974
DECEMBRE 1974
JANVIER 1975
FEVRIER 1975
MARS 1975
5 10 15 20 25
TRANSFUSIONS
RETICULOCYTES (par mm3)
150.000
100.000
50.000
10.000

- TABLEAU IV -

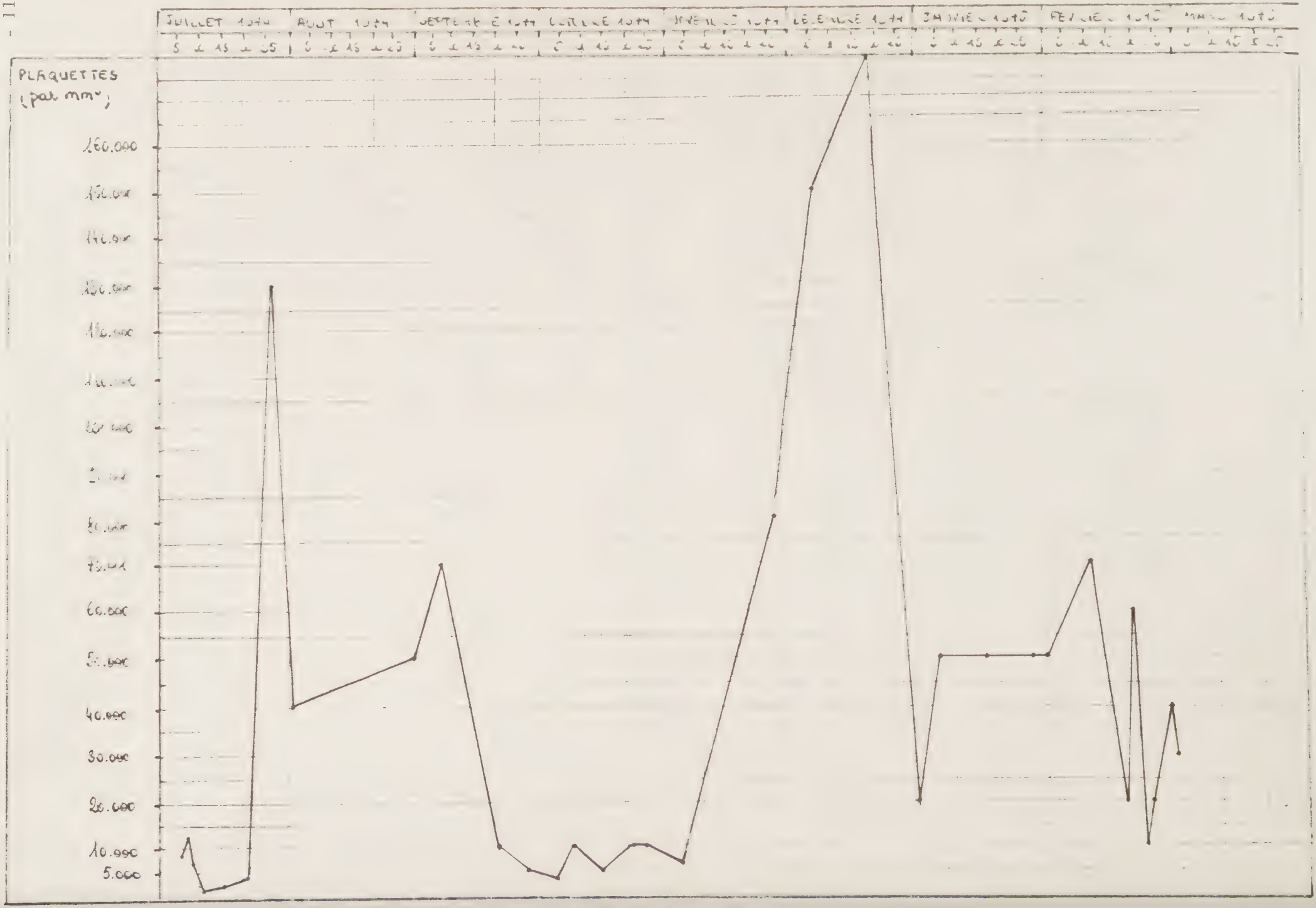

PLAQUETTES
(par mm³)
160.000
150.000
140.000
130.000
120.000
110.000
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
5.000

TABLEAU II

.../...

La recherche d'anticorps anti-hématies, antiglobules blancs et antiplaquettes est négative.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale pour l'âge.

La radio thoracique montre une ombre thymique normale.

- l'enquête familiale ne décèle aucun antécédent particulier :

La NFS de la mère est normale :

3.700.000 GR Hb : 14 g%
7.100 GB 65% neutro
4% éosino
1% baso
28% lympho
2% mono
280.000 plaquettes.

La NFS du père également :

4.800.000 GR Hb : 14 g%
4.800 GB 48% neutro
2% éosino
50% lympho
200.000 plaquettes.

Au terme de cette enquête hématologique, les seuls faits positifs à retenir sont qu'il s'agit d'une pancytopénie relevant d'un trouble de maturation médullaire portant sur les 3 lignées.

C'est alors vers la fin du mois d'août 74 que l'attention se porte sur les troubles digestifs, que l'on essaye de préciser.

En fait les selles sont molles depuis la naissance, claires, nombreuses (environ 5 à 7 par jour).

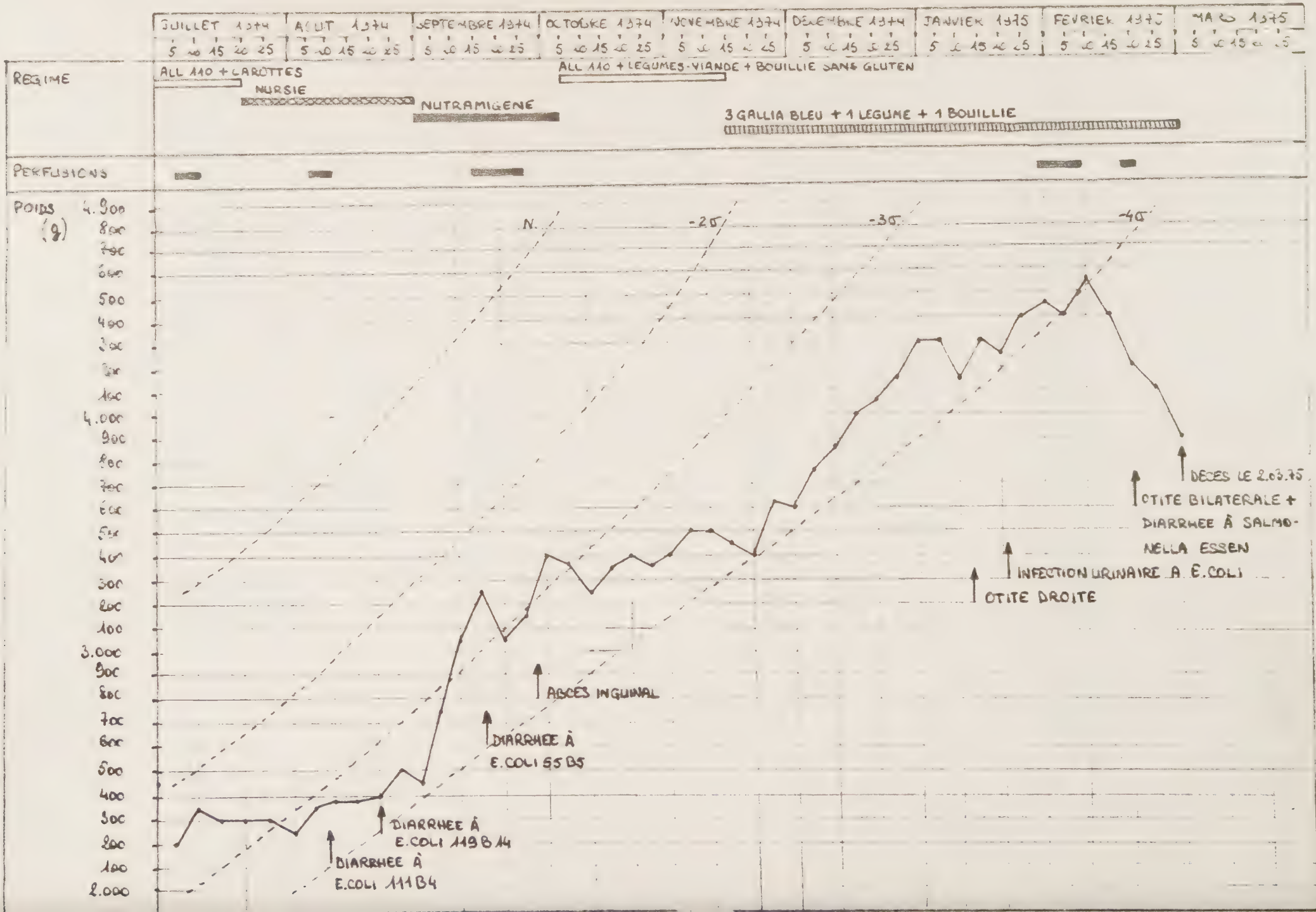
Sur ce fond de diarrhée chronique, se greffent des épisodes aigus réagissant bien au traitement. Les coprocultures successives montrent :

- un coli 111 B4 le 9.8.74
- un coli 119 B14 le 20.8.74
- un coli 55 B5 le 17.9.74.

Un autre épisode infectieux est à noter pendant cette période : un abcès inguinal le 27.9.74 à Klebsielle et Pyocyanique.

La courbe de poids est désespérément plate, cassée par ces épisodes diarrhéiques infectieux. Le poids de l'enfant le 6.11.74, soit à l'âge de 4 mois, est de 3.400 g correspondant à un gain de 1.000 g par rapport au poids de naissance (cf. Tableau VI).

.../...


JUILLET 1974
AOUT 1974
SEPTEMBRE 1974
OCTOBRE 1974
NOVEMBRE 1974
DECEMBRE 1974
JANVIER 1975
FEVRIER 1975
MARS 1975
REGIME
ALL 110 + CAROTTES
NURSIE
NUTRAMIGENE
ALL 110 + LEGUMES-VIANDE + BOUILLIE SANS GLUTEN
3 GALLIA BLEU + 1 LEGUME + 1 BOUILLIE
PERFUSIONS
POIDS (g)
N.
-25
-30
-40
DIARRHEE À E.COLI 111 B4
DIARRHEE À E.COLI 119 B 14
DIARRHEE À E.COLI 55 B5
ABCES INGUINAL
OTITE DROITE
INFECTION URINAIRE A E.COLI
OTITE BILATERALE + DIARRHEE À SALMONELLA ESSEN
DECES LE 2.03.75

L'analyse de ce tableau va montrer de manière rétrospective que la courbe de poids est :

- stationnaire du 9 au 17.7.74 = ALL 110 + carottes
- ainsi que du 18 juillet au 30 août 1974 sous NURSIE
- alors qu'elle est ascendante et comparativement satisfaisante du 31 août au 4 octobre 1974 sous NUTRAMIGENE.
- puis de nouveau stagnante à partir du 5.10.74 sous un régime diversifié :

  réintroction progressive de l'ALL 110
  + légumes viande
  + bouillie sans gluten

L'étude fonctionnelle de cette diarrhée chronique va donner les résultats suivants :

- la stéatorrhée étudiée à 3 reprises montre :

  . le 29.8.74 sur 3 jours = poids des selles : 20 g.
  stéatorrhée : 3,50 g/24 H.

  . le 18.10.74 sur 3 jours = poids des selles : 60 g.
  stéatorrhée : 2,60 g/24 H.

  . le 31.10.74 sur 2 jours = poids des selles > 100 g.
  stéatorrhée : 2,70 g/24 H.

- l'activité trypsinique des selles est nulle, aucune digestion de la gélatine - (le 1 et le 16/10 ; le 25 et le 30.10.74) .

- l'iodurie provoquée sur 48 heures, ne montre aucune excrétion urinaire du lipiodol .

- le test de la sueur est normal éliminant une mucoviscidose (poids de sueur = 0,192 g ; chlorures = 18 mEq/l) .

L'association de tels troubles digestifs à une pancytopénie relevant d'un trouble de maturation médullaire permet d'évoquer l'hypothèse d'un syndrome de SHWACHMAN , alors que Nathalie est âgée de 2 mois 1/2 .

.../...

Cette hypothèse sera confirmée par les études faites à l'hôpital TROUSSEAU (Dr. BAUDON, service du Pr. LAPLANE) :

★ Il existe des signes indirects d'insuffisance pancréatique :

- stéatorrhée du 12 au 15.11.74

1er jour	7g/24 H	(poids des selles = 89 g)
2ème jour	4,4g/24 H	(poids des selles = 79 g)
3ème jour	18g/24 H	(poids des selles = 161 g)

- activité trypsinique des selles : nulle
- examen coprologique fonctionnel : présence de graisses neutres et d'amidon diffus
- élévation considérable de l'azote fécal : 1,19 g/24 H (Nle = 300 mg/24 H).
- abaissement important des vitamines liposolubles :

carotène	= 7 γ %	(Nle ⩾ 50 γ %)
vitamine A	= 4 γ %	(Nle ⩾ 50 γ %)
vitamine E	= 0,12 mg%	(Nle ⩾ 0,50 mg %)

★ Le tubage duodénal confirme l'insuffisance pancréatique externe (Dr. H. BIER, Hôpital TROUSSEAU) :

La technique a été la suivante :

- L'enfant est laissé à jeun pendant 8 heures et ne reçoit aucune prémédication.
- Un cathéter souple, opaque aux rayons X avec embout métallique olivaire ainsi qu'une petite sonde à gavage branchée sur aspiration sont mis en place simultanément.
- Une fois la sonde en place dans l'estomac, l'enfant couché en décubitus latéral droit, la progression est suivie par l'aspiration régulière des sécrétions à la seringue, l'arrivée dans le 2e duodénum est contrôlée sous amplificateur de brillance.
- L'épreuve à la pancréozymine-secrétine commence 20 minutes après la mise en place de la sonde dans le 2e duodénum. Elle comporte une première injection de pancréozymine par voie I.V. lente, à la dose de 2U/Kg suivie 20 minutes après, de l'injection de secrétine par la même voie et à la même dose.

.../...

- Le recueil du liquide commence dès que la sonde est en place, par le prélèvement initial de 20 minutes (P.I.) . Le second échantillon recueille le liquide durant les 20 minutes suivant l'injection de pancréozymine (P) puis l'injection de sécrétine est suivie de 2 recueils de 20 minutes chacun (S 1 , S 2) .

- Le dosage de lipase a été effectué par la technique de DUPUY-JOIE et MOZZICONACCI .
Celui de l'activité amylasique par la technique de SOMOGGI .
Dosage des bicarbonates = technique de VAN SLYKE

Activité trypsique : technique de SCHWERTH & COLL et technique spectrophotométrique dérivée de celle de BLACKWOOD .

Les résultats ont été les suivants :

Tube	P.I.	P	S^1	S^2
Volume en ml		2,75	4,5	2,75
p^H		7,50	8	8
Bicarbonates en mEq/l			32	27
Amylase en U/100 ml		0		
Lipase en μmoles/ml/mn	0	0	0	0
Trypsine en μ moles/ml/mn		0	0	0

Au total :

- Activité bicarbonatée abaissée
- Activité nulle de la trypsine, de la lipase et de l'amylase .

* Sur le plan hématologique, outre la persistance de la pancytopénie, le myélogramme reste pathologique - (Tableau VII). Il existe une forte hyperplasie de la lignée érythroblastique qui est nettement dysmature et dystrophique . Ces dystrophies sont surtout marquées au stade acidophile : microcytose , fragmentation nucléaire, granulations intracytoplasmiques . La coloration de Perls met en évidence 65 % de sidéroblastes (proportion nettement pathologique pour l'âge) comportant 1 à 8 grains de fer irrégulièrement dispersés dans le cytoplasme .

TABLEAU VII : MYELOGRAMMES

	6/08/74 (Hôp. de COLOMBES)		18/11/74 (Hôp. TROUSSEAU)	
Os ponctionné	Iliaque		Iliaque	
Dureté de l'os	normale		normale	
Richesse	+++		moyenne	
Cellules anormales	0		0	
Séries granulocytaires				
- Neutrophiles				
Myéloblastes	4			
Promyélocytes	2		5	
Myélocytes	21	44 %	12	26 %
Métamyélocytes	10		7	
Polynucléaires	7		2	
- Eosinophiles				
Myélocytes				
Métamyélocytes				
Polynucléaires				
- Basophiles				
Série mégacaryocytaire				
-Mégacaryoblastes				
- Mégacaryocytes				
non granuleux	présents		présents	
granuleux				
plaquettaire				
Série rouge				
- Proérythroblastes	1		1	
- Erythroblastes basophiles				
Normoblastes	4		2	
Macroblastes				
Mégaloblastes				
- Erythroblastes polychromatiques		23 %		61 %
Normoblastes	16		14	
Macroblastes				
Mégaloblastes				
- Erythroblastes acidophiles				
Normoblastes	2		44	
Macroblastes				
Mégaloblastes				
Séries non myéloïdes				
- Lymphoblastes				
- Lymphocytes	20		7	13 %
- Monocytes	2	23 %	6	
- Histiocytes				
- Plasmocytes	1			
- Mastocytes				
Autres cellules				

La lignée granuleuse de richesse modérée comporte un blocage relatif de maturation au stade myélocytaire .

Les mégacaryocytes sont peu nombreux .

Discret excès de monocytes .

Par ailleurs un dosage de l'hémoglobine foetale faite à 6 mois montre une nette augmentation pour l'âge : 25 % .

Au total, tableau hématologique témoignant d'un dysfonctionnement érythroblastique et granuleux, qui parait relever, plus d'un trouble de maturation que d'un défaut de production .

* Des investigations complémentaires ont été entreprises à la recherche d'autres perturbations :

- l'examen clinique et électrique cardiaque est normal,
- le dosage des immunoglobulines est normal :

Ig G = 740 mg % (Nle = 556 $\pm$ 111)
Ig A = 46 mg % (Nle = 56 $\pm$ 14)
Ig m = 52 mg % (Nle = 70 $\pm$ 23)

- l'étude de l'hémostase montre :

I fibrinogène = 2 g/l
II = 26 %
V = 67 %
VII + X = 28 %

Il existe donc une baisse des facteurs vitomino K dépendants qui remontront médiocrement après injection de vitamine K1

24 heures plus tard		6 jours plus tard
II = 24 %		II = 32 %
VII + X = 38 %		VII + X = 57 %

Ce fait sera confirmé à plusieurs reprises dans le Service :

- le 7.12.74 ... I = 2,55 g/l
  II = 36 %
  VII + X = 57 %
- le 21.12.74 ... I = 3,03 g/l
  II = 52 %
  VII + X = 64 %

- le 24.12.74 après 3 jours de vitamine K1 : I = 2,85 g/l
  II = 38 %
  V = 150 %
  VII + X = 60 %

- Il existe donc une forte suspicion d'atteinte hépatique et, bien que le bilan hépatique standard est normal, il faut signaler une augmentation de l'ornithine carbamyl-transférase à 1,3 millios-moles (Nle entre 0,05 et 0,20 milliosm/ml de sérum) - (Dr L. CATHELINEAU) .

  Par ailleurs l'activité folinique = 0,8 ng/ml (Nle $\geqslant$ 0,6 ng/ml) (Dr. J. NAVARRO) , les dosages de vitamine B 12 et de l'histidinémie sont normaux , ce qui nous a autorisé à ne pas pratiquer une charge en histidine .

Une fois le diagnostic de maladie de Shwachman posé, l'évolution peut être scindée en 2 périodes .

1/- A partir du 15.11.74 , Nathalie est mise au régime suivant :

- 3 Gallia Bleu
- 1 légume
- 1 bouillie

avec des extraits pancréatiques (Eurobiol 1/2 flacon avant chaque repas) .

On assiste alors à une certaine amélioration clinique :

- les selles à partir de fin Novembre 1974 ont un aspect normal et sont moins nombreuses : 3 à 4 par jour, avec toutefois de petits épisodes de selles molles .

- la courbe de poids en Décembre 1974 s'améliore (Tableau VI) , Nathalie prend 700 g. en un mois (de 3.600 g. le 10.12.74 à 4.300 g. le 7.1.75) . Ce qui contraste avec la courbe absolument plate du mois précédent où l'enfant était sous ALL 110 et sans extraits pancréatiques .

Par contre du point de vue hématologique , la succession des NFS montre, pendant cette même période, la persistance de la pancytopénie :

- les hématies restent basses inférieures à 3 millions, ainsi que l'hémoglobine autour de 10 g.

- la neutropénie semble moins importante, mais toujours marquée inférieure à 1.500 .

- les plaquettes, après une remontée passagère, restent basses inférieures à 80.000.

Mais on ne note aucun épisode infectieux durant cette période.

2/ - A partir du début janvier 1975 on va assister à une succession d'infections :

- otite droite le 14.1.75, paracentésée le 15 avec issue de pus franc (staphylocoque doré pathogène).

- récidive le 21.1.75 malgré le traitement, nécessitant de nouveau une paracentèse et la poursuite de l'antibiothérapie.

- infection urinaire à colibacille le 21.1.75, puis à protéus. L'enfant est alors mise à une antibiothérapie par voie parentérale et ce n'est que le 11.2.75 que l'examen cytobactériologique des urines reviendra négatif.

- diarrhée à Salmonella Essen le 21.2.75.

Pendant cette période on constate une ascension du chiffre des polynucléaires neutrophiles, par pics correspondant aux divers accidents infectieux et à une baisse progressive des lymphocytes.

Parallèlement à ces accidents infectieux on assiste à une reprise de la diarrhée, les selles redeviennent molles, ou même franchement liquides et nombreuses.

La courbe de poids devient stagnante, en palier, puis chute rapidement (Tableau VI) :

4.400 g	le	1.2.75
4.550 g	le	15.2.75
4.400 g	le	20.2.75
4.200 g	le	25.2.75
3.900 g	le	1.3.75

La succession de ces accidents infectieux, la reprise de la diarrhée vont entrainer une importante altération de l'état général qui va conduire au décès de Nathalie le 2.3.75 dans un tableau pseudoseptic émique.

L'autopsie réalisée le 3.3.75 va montrer :

- A l'examen macroscopique des différents organes :

  - les poumons apparaissent normaux ,
  - le coeur n'est pas augmenté de volume. Sa consistance est normale. Il n'y a pas de malformations, ni de valvulopathies .
  - le foie est un peu augmenté de volume, 300 g. , d'aspect stéatosique par ilôts ,
  - le pancréas est de forme et de volume normaux . Son aspect est granuleux, de couleur blanc jaunâtre, apparaissant remplacé par du tissu lipomateux ,
  - l'intestin grêle est sans particularités ,
  - un fragment d'os est prélevé pour une étude de la moelle osseuse .

- L'étude histologique des différents fragments d'organes prélevés est confiée au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital NECKER-ENFANTS MALADES - (Service du Pr. NEZELOF, Dr. N. DIEBOLD) :

  - les poumons sont peu altérés . On ne reconnait guère qu'un territoire localisé d'infarcissement hémorragique . Aucune lésion inflammatoire suppurée n'est reconnue .
  - le myocarde apparait dans les limites histologiques de la normale . Aucune fibrose myocardique n'est notée .
  - le foie est essentiellement le siège d'une discrète stéatose microvésiculaire, diffuse, sans systématisation précise . On peut noter d'autre part un discret infiltrat inflammatoire portal polymorphe comportant des polynucléaires neutrophiles .
  - le pancréas est le siège d'une atrophie considérable touchant le pancréas exocrine, dont de rares ilôts demeurent en périphérie immédiate des canaux excréteurs , d'aspect normal sans aucune dilatation ni obstruction . Cette atrophie du parenchyme exocrine est remplacée par une lipomatose majeure .
    Le pancréas endocrine reste bien représenté par de nombreux ilôts de Langerhans d'aspect normal, voire même discrètement hyperplasique .
  - les fragments de grêle ne montrent pas d'anomalies, la muqueuse est bien conservée .

Les follicules lymphoïdes de l'intestin sont normaux avec des centres clairs. Par contre on note une déplétion lymphoïde des ganglions mésentériques portant tant sur le cortex profond que sur le cortex superficiel où ne demeurent que de rares follicules lymphoïdes de type primaire, plus rarement de type secondaire, avec un centre germinatif .

- la moelle osseuse est riche. Des mégacaryocytes sont reconnus toutefois relativement peu nombreux. De très nombreux érythroblastes sont observés. La lignée granuleuse par contre est déprimée de façon très franche .

* Conclusions :

Atrophie majeure du pancréas exocrine avec lipomatose pancréatique.
Déplétion lymphoïde touchant les ganglions mésentériques , moelle riche avec dépression profonde de la lignée granulocytaire .
Les données histologiques n'apportent pas d'éléments expliquant la cause immédiate du décès .

En Résumé

Enfant présentant dès la 48 ème heure de vie un tableau hématologique comportant une pancytopénie par trouble de maturation médullaire associée à une diarrhée chronique due à une insuffisance pancréatique externe .

Il s'agit d'un syndrome de SHWACHMAN dont l'évolution marquée par de nombreux épisodes infectieux aboutit au décès de l'enfant à l'âge de 9 mois .

La confirmation diagnostique est apportée par l'étude histologique du pancréas postmortem qui montre une atrophie lipomateuse du pancréas exocrine .

LE SYNDROME DE SHWACHMAN

A - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

1/- Fréquence

La fréquence exacte d'un syndrome de connaissance récente est toujours difficile à apprécier. Il s'agit sans doute d'une maladie rare puisque SHWACHMAN en dénombre 6 cas alors que son expérience en matière de mucovicidose est de l'ordre de 1.500 cas.

Cependant l'intérêt porté récemment à cette maladie a fait croître le nombre des publications qui y sont consacrées.
En effet sur les 73 cas que nous avons dénombré dans la littérature, 42 cas ont été publiés depuis 1967 .

Par ailleurs, il n'est pas tenu compte de la possibilité de formes cliniques d'expression discrète, passagère ou nulle . Il faut souligner, comme COLEBATCH et Coll. , l'importance des investigations digestives en cas de neutropénies chroniques et inversement [14] .

Il semble néanmoins que l'affection soit, après la mucovicidose, mais avec une fréquence bien moindre, la première cause d'insuffisance pancréatique externe du nourrisson .

2/- Race , sexe

Il semble que toutes les races soient atteintes, la majorité des cas est décrite chez des enfants de race blanche, mais l'un est de race jaune (cas japonais de HIGASHI et DOHI [29])et dans les deux observations de SACREZ les enfants sont mulâtres [55] .

Les deux sexes sont touchés, avec peut-être une majorité de garçons :

sur 73 cas : 40 garçons atteints
27 filles atteintes .

Dans six observations le sexe n'est pas précisé .

.../...

3 - Caractère familial

La possibilité d'une étiologie génétique est évoquée dans cette affection, puisqu'on retrouve des cas familiaux chez 9 auteurs regroupant au total 20 observations :

- LUMB et BEAUTYMAN : 1 frère, 1 soeur *(n°3-62 de notre tableau)* - [39].
- SHWACHMAN cas III, IV, V : 3 enfants atteints sur une famille de 5 enfants *(n°10 - 11 - 12)* - [61]
- BURKE cas II, III, IV : 3 enfants atteints sur une famille de 4 enfants *(n°17-18-19)* - [10].
- LAUNIALA : 2 cas de la même famille *(n°29 à 34)* - [35]
- HAVLIKOVA : 1 frère, 1 soeur *(n°70-71)* - [28]
- SHMERLING cas I, II : 1 frère, 1 soeur *(n° 35-36)* - [60]
- GIEDON : 1 frère, 1 soeur *(n° 72-73)* - [24].
- SACREZ : 2 frères *(n°42-65)* - [55]
- DOE : 2 frères *(n°47-48)* - [17].

Ce caractère familial peut être évoqué dans d'autres observations, mais la preuve clinique ou anatomique n'a jamais été faite.

Les parents sont toujours indemnes et il n'a jamais été signalé de consanguinité.

B - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1/ - Début de la maladie

La majorité des enfants présentent les premières manifestations du syndrome avant l'âge de 1 an, le plus souvent dès les premiers mois (44 cas sur 73 avant l'âge de 6 mois) et dans la plupart des cas dès la période néonatale (15 cas avant la fin du 1er mois).

Les troubles digestifs inaugurent la symptomatologie dans la plupart des cas (54 cas sur 73). Les autres signes d'appel étant soit une hypotrophie, soit les manifestations hématologiques du syndrome (9 cas sur 73 mais seulement 1 cas SAINT-MARTIN *(n°41)* à la période néonatale) - [56].

2/- L'insuffisance pancréatique externe .

Elle est affirmée dans toutes les observations .

L'expression du déficit sécrétoire pancréatique exocrine est une stéatorrhée qui se présente souvent sous forme de selles molles, à raison de 4 à 8 par jour copieuses, grisâtres, brillantes, nauséabondes, parfois émission d'un liquide huileux afécal .

La diarrhée est surtout sévère durant la première enfance, avec son retentissement sur l'état nutritionnel, apparaissant le plus souvent à l'occasion d'une modification de régime : sevrage, passage au lait entier, introduction des farines ou des légumes .

Dans quelques rares cas, les selles ont un aspect normal (OPIE [49] , HANTELMAN [27] , cas IV de SHWACHMAN [61]), il existe paradoxalement une constipation chronique chez le malade de DAVIE [15] .

La reconnaissance de la stéatorrhée ne pose pas de problèmes particuliers. Elle est en général, très franche, supérieure à 5 g. par jour . L'examen microscopique des selles montre la présence de fibres musculaires et de grains d'amidon . On note une augmentation de l'azote fécal . L'analyse biologique des selles montre la présence de graisses neutres en quantité élevée . L'épreuve d'iodurie provoquée est négative . L'activité trypsique des selles est nulle, la recherche de parasites ou de germes est le plus souvent négative . HOOFT [31] signale une augmentation d'acide lactique et de glucides dans les selles .

Mais c'est bien sûr, au tubage duodénal qu'il appartient d'apporter la preuve du déficit sécrétoire . Celui-ci dans toutes les observations où il fut pratiqué (soit dans 49 cas sur 73) , on note une nette diminution, ou une absence complète des ensymes pancréatiques (il est cependant à noter des dosages de lipase normaux dans 2 cas : BODIAN cas I *(n°6)* - [8] , TAYBI cas II *(n°43)* [66] et d'amylase normal dans un cas : FREUDENBERG cas III *(n°68)* - [22]).

Le diagnostic peut être vérifié par l'examen histologique du pancréas par biopsie, qui a été effectuée dans 5 observations (cas III de SHWACHMAN *(n°10)*-[61] , les 2 cas de BODIAN *(n°6-7)* - [8] , MOZZICONACCI *(n°14)*-[43] , cas V de BURKE *(n°20)* - [10]). Les âges auxquels ont été réalisés ces examens s'échelonnent entre 5 mois et 7 ans . Cinq fois l'aspect est celui d'une hypoplasie lipomateuse du pancréas avec remplacement des acini par du tissu adipeux et conservation des ilôts de Langerhans. Dans l'un de ces 5 cas MOZZICONACCI *(n°14)* il a, en outre été noté que les ilôts de Langerhans étaient totalement dépourvus de cellules A (sécrétrices du glucagon) [43] .

Le diagnostic , dans l'observation de HOOFT [31], a été obtenu par scintillogramme du pancréas par fixation de méthionine radio-active . L'absence de fixation de celle-ci au niveau du pancréas est compatible avec une absence de parenchyme . Mais cette méthode effectuée chez une fillette de 7 ans 1/2 n'est pas dénuée de tout inconvénient et probablement à déconseiller chez le nourrisson .

D'autres examens éliminent , devant cette diarrhée chronique :

- une malabsorption car la biopsie de la muqueuse intestinale est normale .
- une mucovicidose car le test de la sueur est normal .

3 - Les fonctions endocriniennes du pancréas .

Elles semblent respectées dans la majorité des cas . Mais un diabète a été observé dans 5 cas : Cas IV de SHWACHMAN *(n°11)* [61], Cas I de SHMERLING *(n°35)* [60], Cas II de FREUDENBERG *(n°68)* [22], Cas I et II de GIEDION *(n°72-73)* [24].

4 - L'hypotrophie .

Elle est quasi-constante, présente dans 61 cas, souvent importante, supérieure à 3 déviations standard , dans 26 d'entre-elles .

Elle motive souvent une première consultation , alors que le poids de naissance est dans les limites de la normale (sauf 8 cas de prématurité) .

Parallèlement le développement psychomoteur n'est pas toujours normal puisqu'un retard psychomoteur est observé dans 11 cas .

Des manifestations carentielles sont souvent observées, vraisemblablement secondaires aux troubles digestifs : oedèmes, rachitisme et surtout troubles cutanés (peau sèche, pyodermites, eczéma) dans 12 cas .

5 - Manifestations hématologiques

Elles sont signalées régulièrement depuis que SHWACHMAN en 1964 attire l'attention sur elles . Elles sont variables d'une observation à l'autre et chez chaque enfant d'un moment à l'autre (4 cas de neutropénie cyclique) . Elles peuvent apparaitre très précocement (entre le 1er jour et 6 ans) , quelque fois même avant les manifestations digestives (9 cas mais seulement 2 cas avant la fin du 1er mois : WAGNER *(n° 5)* [68], SAINT-MARTIN *(n°41)* [56] au 3 ème jour) .

Sur les 73 cas étudiés, 50 observations comprenaient des troubles hématologiques , à type de :

- neutropénie ... 47 cas
- anémie ... 34 cas
- thrombopénie ... 23 cas

Parmi ces cas on note : 17 cas de pancytopénie
8 cas de leuconeutropénie isolée .

La neutropénie semble donc la seule constante des 3 cytopénies . Même lorsque l'anémie et la thrombopénie l'accompagnent , c'est en général la neutropénie qui est la plus sévère .

L'anémie, lorsqu'elle existe, est souvent modérée, hypochrome, parfois bien corrigée par un traitement martial .

La thrombopénie est moins fréquente et moins permanente et n'entraîne pas de manifestations hémorragiques en principe (on ne les retrouve que dans 2 observations : purpura et épistaxis dans le cas I de SHWACHMAN [61] , purpura ecchymotique, melaena , hématémèses et hémorragies rétiniennes dans l'observation de HIGASHI et DOHI [29].

A l'étude du myélogramme on trouve le plus souvent une insuffisance cellulaire :

- la lignée granuleuse est la plus souvent atteinte : appauvrissement cellulaire avec ou sans trouble de maturation . Parfois la moelle parait hyperactive, mais avec un blocage de maturation.
- la lignée érythrocytaire peut paraitre normale , mais le taux effondré des réticulocytes témoigne du trouble de maturation . De même l'augmentation de l'hémoglobine foetale, pour l'âge de l'enfant, est un argument de plus en faveur de l'origine centrale de l'anémie, puisqu'elle est fréquemment augmentée dans les anémies aplastiques congénitales ou acquises .
- moins fréquemment on trouve une diminution des mégacaryocytes .
  L'étude du médullogramme est variable, des périodes d'amélioration pouvant succéder à des périodes d'appauvrissement.
  Sur 50 cas :
  - la moelle est normale dans 8 cas ,
  - une hyperplasie est notée dans 2 cas,
  - une hypoplasie dans 27 cas avec trouble de maturation dans 12 cas ,
  - non faite dans 11 cas .

6 -Sensibilité aux infections

Celle-ci parait très importante, cause de la mort de la plupart des enfants décédés . Il s'agit d'infections bactériennes surtout, atteignant en premier lieu les voies respiratoires supérieures ou le parenchyme pulmonaire . Mais ces affections pulmonaires n'ont pas le caractère tenace et résistant des pneumopathies de la mucovicidose et n'entrainent pas les complications mécaniques de celle-ci (emphysème, bronchectasies) . Cependant ces infections sont récidivantes, surtout dans la première année de la vie et ce sont elles , qui déterminent le pronostic de la maladie surtout lorsqu'elles sont à l'origine de phénomènes septicémiques (sur 26 cas de décès , 21 présentaient des infections sévères) .

Par ordre de fréquence les dermatoses viennent en deuxième lieu . On note ensuite diverses infections, telles que méningites, entérites, jaunisses récidivantes ou non et une péritonite tuberculeuse .

Cette sensibilité aux infections ne parait pas devoir être mise en rapport avec une baisse des facultés immunitaires du patient . Les électrophorèses et immunoélectrophorèses mettent rarement en évidence un syndrome de carence en immunoglobulines, mais ces explorations n'ont pas été pratiquées dans la majorité des observations . On note une baisse de certaines immunoglobulines dans les observations de :

- MOZZICONACCI *(n° 14)* = Diminution des Ig A et Ig M [43].
- HOOFT *(n°39)* = baisse des Ig M avec augmentation des lipoprotéines lentes et des α 2 globulines [31].
- HUDSON *(n°44)* = Diminution globale des Ig A, Ig M Ig G et par ailleurs également chez les collatéraux, il existe : chez le père une baisse des Ig G, chez la mère une baisse des Ig G et chez la soeur une baisse des Ig A et Ig M [33].
- DOE cas I *(n°47)* : baisse des Ig A , Ig M et Ig G
  cas II *(n°48)* : diminution modérée des Ig A [17].

Par ailleurs, ce qui semble plus net, c'est que la neutropénie semble en partie responsable des infections . Elles sont en effet plus fréquentes et plus graves dans les observations avec forte neutropénie . On est donc tenté d'incriminer ce facteur, à condition de rappeler que même en cas de neutropénie persistante ces épisodes infectieux ne s'en atténuent pas moins avec l'âge .

7 - Anomalies associées

* On peut citer, dans certaines observations :

  - des anomalies des orteils et du pavillon de l'oreille
  - des taches pigmentaires cutanées
  - un strabisme
  - une microcéphalie .....

  mais elles sont rares et peu significatives .

* Une galactosurie avait été observée par SHWACHMAN dans 5 cas, *(n°8, 9, 10, 11, 12)* mais elle n'a été que rarement retrouvée dans les observations ultérieures [61].

* C'est BURKE qui mit l'accent sur des lésions radiologiques osseuses compatibles avec le diagnostic de dysostose métaphysaire (zones irrégulières de densité variable sur la métaphyse des os longs : fémurs, tibias, côtes) dans 3 de ses observations (cas III *(n° 18)* , cas V *(n° 20)* , cas XI *(n°26)* . A ce propos BURKE, rappelle l'existence de 3 syndromes [10]:

  - l'un décrit par Mac KUSICK : " cartilage hair hypoplasia syndrome " où l'on constate une dysostose métaphysaire une maladie de HIRSCHPRUNG et une malabsorption dans certains cas .
  - l'autre décrit par BURGER où s'associent à une dysostose métaphysaire, une anémie et une malabsorption [9].
  - le dernier décrit par THEODOROU où une dysostose est associée à une neutropénie [67].

  Depuis BURKE les cas de dysostose métaphysaire sont retrouvés avec une certaine fréquence dans cette affection . Nous avons dénombré 16 cas sur les 73 observations étudiées .

Par ailleurs, GIEDION [24] insiste sur la coxa vara associée à la dysostose métaphysaire , considérée par certains auteurs comme une coïncidence . En fait, il fait remarquer qu'il existe un cas de coxa vara pour 25.000 naissances et qu'il est bien étonnant que celle-ci s'accompagne à la fois de dysostose métaphysaire et d'insuffisance pancréatique externe qui, elle, est bien rare . Cette association dysostose métaphysaire + coxa vara dans le cadre du syndrome a été observée 6 fois sur 73 .

En outre, on note un retard de l'âge osseux dans 16 cas en rapport vraisemblablement avec l'hypotrophie et les troubles digestifs .

* L'atteinte hépatique associée est souvent une découverte d'autopsie (15 cas sur 73) à type de stéatose, fibrose septale et cirrhose. Ces lésions hépatiques étant selon NEZELOF, fréquentes dans tous les syndromes de malnutrition chez l'enfant et en particulier la mucovicidose [45].

Par contre, dans 3 cas l'atteinte hépatique existait du vivant du malade :

- dans le cas IV de SHMERLING [60] l'atteinte est douteuse : augmentation isolée des transaminases, le reste du bilan hépatique étant normal.

- dans les observations de MOZZICONACCI [43] et SAINT-MARTIN [56], on observe des troubles de l'hémostase portant essentiellement sur les vitamines K dépendantes.

* L'atteinte cardiaque (5 cas sur 73) est également une découverte d'autopsie, dans la majorité des cas, les enfants décédant d'asystolie aigüe. Dans aucune de ces 5 observations (cas I de WISSLER et ZOLLINGER *(n° 68)*, SEIFERT *(n° 63)*, cas II de NEZELOF *(n° 64)*, 1 cas de LAUNIALA, cas I de SACREZ *(n° 65)* il n'a été rapporté d'étude ECG avant le décès. L'étude histologique du coeur montre des territoires étendus de fibrose myocardique. Cependant il faut signaler de rares observations où cette atteinte myocardique était prédominante (cas du Pr. MATHIEU, à paraître).

C - EVOLUTION, TRAITEMENT

L'évolution a été mortelle dans 26 cas. Dans la plupart des cas (16 observations) le décès survient au cours d'un épisode infectieux aigu, ou d'une défaillance cardiaque aigüe (5 observations).

Dans les observations où les enfants sont en vie lors des publications, l'évolution est variable :

* La plupart des survivants gardent, lorsqu'elles existent, des anomalies hématologiques, mais :

- certaines anémies sont accessibles au traitement martial

- les autres manifestations hématologiques ne sont améliorées par aucune thérapeutique vitaminique ou hématopoïétique exceptées quelques observations où la vitamine B6 (JEUNE [34] *(n° 15)*) et les corticoïdes (WAGNER *(n°5)* [68] MOZZICONACCI *(n° 14)* [43]) ont eu un effet bénéfique. Mais pour les corticoïdes

l'effet sur les troubles hématologiques ne se maintient pas à l'arrêt du traitement.

* L'effet du traitement sur les troubles digestifs (extraits pancréatiques) est par contre plus favorable. La stéatorrhée peut même disparaître sans traitement (29 cas) et dans quelques observations il est même possible d'arrêter celui-ci, la stéatorrhée diminuant progressivement alors que persiste le déficit sécrétoire (telles les 4 observations de SHWACHMAN qui émet l'hypothèse d'un relais du déficit pancréatique par une lipase intestinale)[62].

HOOFT [31] préconise l'utilisation d'un régime à base de triglycérides à chaines moyennes (nombre de carbones inférieur à 12) il obtient de bons résultats, tant sur la normalisation des selles que sur le développement staturopondéral.

Mais il est à noter que dans ces cas d'amélioration digestive, il n'est observé que rarement une amélioration parallèle des troubles hématologiques (4 cas : BODIAN cas II *(n° 7)*, MOZZICONACCI *(n° 14)*, HUDSON *(n° 44)*, Mc LENMAN *(n°49)*), qui est d'ailleurs partielle entrant peut-être dans le cadre des anomalies hématologiques cycliques ?

* Le retard staturopondéral se comble en général parallèlement à l'amélioration des signes digestifs.

* Le pronostic, nous l'avons dit, est fonction des infections lorsqu'elles sont sévères ; mais la sensibilité aux infections fréquentes au cours des 18 premiers mois, diminue avec l'âge malgré la persistance de la neutropénie.

Le pronostic global de la maladie est difficilement appréciable sur l'étude des observations recueillies. En effet, la proportion des décès (environ 35% des cas) telle qu'elle apparaît dans les observations publiées, doit probablement être révisée à la lumière des possibilités thérapeutiques actuelles. L'infection responsable des décès dans la majorité des cas est actuellement plus facilement combattue (sur 26 décès 11 sont survenus avant 1950), néanmoins elle reste la cause majeure des décès avec en second lieu l'asystolie aiguë.

Par ailleurs et à l'opposé, on peut supposer l'existence de formes atténuées de la maladie, dans lesquelles l'évolution est favorable même sans traitement, comme dans l'observation de GIEDION cas II *(n°72)*[24].

D - ETUDE ANATOMIQUE

Les lésions intéressent essentiellement le pancréas, le foie, le coeur (28 études anatomiques) .

1/- Le pancréas

Il occupe une situation normale dans tous les cas. Son volume et sa forme sont normaux dans la plupart des cas, mais il peut être hypertrophique . Sa couleur est en général blanc jaunâtre , " lipomateux" .

L'examen histologique montre l'existence d'une atrophie du système exocrine : les acini sont rares, quelquefois totalement absents, accolés aux canalicules et aux ilôts de Langerhans . Ils sont constitués de quelques cellules ne renfermant aucune gouttelette sécrétoire . SHWACHMAN y décrit des inclusions cellulaires, témoins possibles d'une atteinte virale, mais on ne les retrouve dans aucune autre observation [61].

Le tissu adipeux, en se substituant aux acini, occupe la loge pancréatique ; il est comme le pancréas normal limité d'un côté par une très fine capsule ; comme lui, il est finement lobulé et contient quelques vaisseaux de taille variable et quelques petits filets nerveux . Ce tissu adipeux est constitué d'adipocytes matures volumineux à noyaux périphériques .

Les canaux excréteurs sont aussi nombreux, semble-t-il que dans un pancréas normal . Leur épithélium est cubique ou prismatique et les cellules ont des caractères normaux .

Le tissu endocrine apparait intact dans la plupart des cas, les ilôts de Langerhans étant nombreux et volumineux . MOZZICONACCI et GUY-GRAND ont observé dans ceux-ci une absence de cellules A sécrétrices de glucagon , grâce aux colorations électives des différentes cellules ; mais celles-ci n'ont pas été effectuées dans d'autres observations et ce cas reste isolé [43] .

2/- Le foie

Il est atteint de façon inconstante (15 cas) . Son atteinte est attribuée aux troubles d'absorption intestinale liés à l'insuffisance pancréatique comme dans tous les syndromes de malnutrition ou de mucovicidose .

Les lésions sont constituées par une stéatose hépatique diffuse étendue ou discrète . Il existe également des lésions de fibrose septale pouvant aboutir dans quelques cas à une cirrhose septale .

3/- Le coeur

Les altérations cardiaques ont été étudiées dans 4 observations sur les 5 cas d'atteinte cardiaque associée . Le coeur est augmenté de volume par dilatation d'un ou des 2 ventricules . Le myocarde est le siège d'une fibrose étendue et les zones adjacentes à cette sclérose sont le siège d'altérations dégénératives suggérant l'extension centrifuge des lésions . Ces lésions sont semblables à celles que l'on trouve dans la mucovicidose .

4/- Les autres organes

Ils sont en général normaux , en particulier, les poumons et l'intestin grêle .

LIMITES DU SYNDROME - CLASSIFICATION

Les limites du syndrome sont mal définies et au sein même de celui-ci les observations recueillies ont des caractères très différents .

C'est en 1964 que SHWACHMAN et Coll définissent un tableau qui associe :

- une diarrhée chronique ,
- une insuffisance pancréatique externe avec tests de la sueur normaux et absence de problèmes respiratoires ,
- un retard de croissance staturale,
- une insuffisance pondérale,
- une neutropénie avec hypoplasie médullaire,
- une augmentation de l'hémoglobine foetale,
- une galactosurie inconstante .

En 1967, BURKE et Coll complètent ce syndrome avec les signes osseux : dysostose métaphysaire (à différencier du syndrome décrit par Mac KUSICK: hypoplasie du cartilage et des cheveux) sans anomalies des phanères et pouvant également toucher les épiphyses [10].

A partir de cette définition , nous avons retenu 73 observations dans la littérature, - (Tableau VIII) , dont :

* 21 observations antérieures à la définition de SHWACHMAN, qui ont le caractère commun d'être des hypoplasies lipomateuses du pancréas vérifiées anatomiquement . Mais ces observations concernent, en général, des enfants qui n'ont pu subir des explorations approfondies . Nous les avons néanmoins retenues, car l'hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas est retrouvée à l'examen histologique du pancréas dans la majorité des cas, mais il n'est pas démontré que la "lésion" du syndrome soit bien celle-ci !

* 52 observations postérieures à SHWACHMAN qui sont, soit conformes à sa définition (insuffisance pancréatique externe avec troubles hématologiques due à une hypoplasie médullaire et hypotrophie) , soit confirmées anatomiquement , mais sans troubles hématologiques , soit enfin des observations "probables"

.../...

car n'ayant pas eu de confirmation anatomopathologique, présentant une insuffisance pancréatique externe avec tests de la sueur normaux mais sans troubles hématologiques .

Nous avons donc classé les 73 observations retenues en 3 Groupes :

	Nombre d'observat.	Insuffisance pancréatique externe	Tests de la sueur normaux	Troubles hématologiques .	Hypoplasie lipomateuse du pancréas -(anapathi)
Groupe I	50	+	+	+	dans 14 cas
Groupe II	15	+	+		+
Groupe III	8	+	+		

* - Le Groupe I regroupe donc les cas de "Syndrome de SHWACHMAN" Insuffisance pancréatique externe avec troubles hématologiques . Et, avec BURKE nous pouvons y distinguer 2 sous-groupes :

  - Groupe I a = avec dysostose métaphysaire (14 cas)
  - Groupe I b = sans dysostose métaphysaire (36 cas)

* - Le Groupe II : (15 observations) sont, pour la plupart, antérieures à la définition de SHWACHMAN, considérées du vivant des malades comme des "mucovicidoses " " atypiqués " avec lipomatose pancréatique à l'examen histologique du pancréas .

* - Le Groupe III (8 observations) rassemble les observations "probables" : insuffisance pancréatique externe avec test de la sueur normaux sans troubles hématologiques, sans confirmation anatomopathologique .

Cette classification nous amène à quelques remarques :

- Tout d'abord les observations les plus nombreuses font partie du Groupe I , ce qui tend à supposer que les troubles hématologiques du syndrome sont plus fréquents que ne semble le dire les différents auteurs .
- L'âge de début est dans les 3 Groupes , précoce, avant l'âge de 6 mois en général .
- La première manifestation du syndrome est le plus souvent la diarrhée dans les 3 Groupes .

- Les antécédents familiaux :

  C'est dans le Groupe I que les cas familiaux (12 cas) sont les plus fréquents , mais les fratries atteintes ne présentent pas forcément les mêmes atteintes hématologiques (pancytopénie, leuconeutropénie isolée, anémie + neutropénie peuvent se voir à des degrés divers dans la même famille) , les parents ayant toujours des NFS normales .

- La confirmation anatomopathologique, à type d'hypoplasie lipomateuse du pancréas, est plus souvent faite dans le Groupe II , bien sûr, où le diagnostic est généralement fait postmortem .

- Le tubage duodénal , signe direct d'insuffisance pancréatique externe n'a pas été fait dans les observations du Groupe II , où nous l'avons dit, le diagnostic est fait post mortem .

- La stéatorrhée est mise en évidence dans les 3 Groupes .

- L'hypotrophie est plus marquée et plus fréquente dans les observations du Groupe I et III .

- Les troubles hématologiques ne sont , bien sûr, présents que dans le Groupe I , d'après notre classification .

- L'atteinte cardiaque associée se retrouve plus fréquemment dans le Groupe II (4 cas) , mais c'est en général une découverte d'autopsie . Dans aucun cas, il n'est noté de troubles de l' ECG du vivant des malades .

- L'atteinte hépatiqueest également une découverte d'autopsie dans la plupart des cas (9 cas du Groupe II) , mais on note à 2 reprises des troubles de l'hémostase chez 2 malades du Groupe I .

- L'atteinte osseuse :

  La dysostose métaphysaire n'est observée que dans les Groupes I et III avec une fréquence modérée (13 cas /50 dans le Groupe I et 2 cas/8 dans le Groupe III) .
  De même la coxa vara associée à la dysostose métaphysaire est retrouvée dans 4 cas du Groupe I et 2 cas du Groupe II .
  Le retard de l'âge osseux entrant dans le cadre des manifestations carentielles est plus fréquent dans le Groupe I (15 cas) .

- La sensibilité aux infections est fréquente dans le Groupe II (12 cas) mais les observations sont anciennes, antérieures pour la plupart à l'antibiothérapie .
  Elle est également fréquente dans le Groupe I , plus marquée quant la neutropénie est sévère, sans qu'il existe parallèlement une baisse des fonctions immunitaires (immunoglobulines , lymphocytes en général normaux) .

- Le retard psychomoteur fréquent dans le Groupe I (7 cas) est difficilement explicable dans le cadre de la maladie . Mais ne faut-il pas tenir compte de l'hospitalisme , en général plus important dans les observations de ce Groupe ?

- Les troubles cutanés pouvant entrer dans le cadre des manifestations carentielles, se retrouvent plus souvent dans le Groupe I (11 cas)

- Les fonctions endocriennes du pancréas :

  Un diabète est noté à 2 reprises dans le Groupe I . Par contre on note 3 cas de diabète dans le Groupe III sur 8 observations ce qui nous amène à penser que ces observations "probables" n'ont pas leur place dans cette classification et qu'elles entrent peut-être dans le cadre d'un autre syndrome ?

- La baisses des immunoglobulines est observée à 5 reprises dans le Groupe I , ce n'est donc pas un fait dominant du syndrome . Mais peut-être, aurait-elle pu être observée dans les autres Groupes si les explorations avaient été plus complètes .

- Le traitement a une efficacité variable dans les 3 Groupes , sur les troubles digestifs : amélioration dans 21 cas du Groupe I , 2 cas du Groupe II , 3 cas du Groupe III .

- Le décès survient dans 11 cas du Groupe I , dans 15 cas du Groupe II (mais, nous l'avons dit, les observations sont dans ce Groupe , antérieures à l'antibiothérapie pour la plupart) . Il est également à noter que le décès ne survient dans aucun cas du Groupe III où le doute subsiste, pour leur classification au sein du syndrome , peut-être également ne s'agit-il que de cas limites, puisque même dans un cas de ce Groupe (cas II de GIEDION I n° 72 I) l'amélioration des signes cliniques s'est faite de manière spontanée ?

TABLEAU VIII

Les observations par ordre chronologique sont classées en 3 Groupes comme il l'a été dit :

Les critères de comparaison des différentes observations sont :

1/- N° = numéro d'ordre

2/- AUTEURS et année de publication

3/- AGE DE DEBUT

4/- S E X E

5/- 1° MANIF. DU SYNDROME = Première manifestation du syndrome

6/- F. = Caractère familial
+ si un autre membre de la famille présente le même syndrome .

7/- ANAP. = Confirmation anatomopathologique
+ si lipomatose pancréatique
O si l'histologie du pancréas est normale
Rx + = diagnotic radiologique

8/- TUBAGE DUODENAL = T : trysine
L : lipase
A : amylase

↘ = diminution
O = absence
N^l = normale

9/- STEAT = Existence d'une stéatorrhée

10/- HYPOT. = Hypotrophie
+ pour un défaut de poids compris entre 0 et 1 déviation standard ou lorsqu'il est indiqué une hypotrophie sans précision de poids .

++ pour 1 à 2 déviations standard
+++ pour plus de 2 déviations standard .

11/- TROUBLES HEMATO = Troubles hématologiques

A = Anémie
N = Leuconeutropénie
T = Thrombopénie

12/- MYELOGRAMME :

N = normal
H = hypoplasie
T.M = trouble de maturation

13/- C = lésions cardiaques associées

14/- H E P = Atteinte hépatique associée

15/- ATTEINTE OSSEUSE :

D = Dysostose métaphysaire
C.V. = Coxa vara
A.O = Retard de l'âge osseux

16/- I N F = Sensibilité aux infections

17/- Ψ = Retard psychomoteur

18/- D = Troubles cutanés associés .

19/- DIAB = Existence d'un diabète

20/- $\searrow$ Ig = Déficit immunoglobulines

21/- TRAITEMENT = Principaux traitements reçus .
(E.P. = Extraits pancréatiques)

22/- EFFICACITE DU TRAITEMENT =

D = Amélioration de la diarrhée
NFS = Amélioration des troubles hématologiques .

23/- DECES

.../...

GROUPE I

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1° MANIF. DU SYNDROME	F.	ANAP.	TUBAGE DUODENAL T	TUBAGE DUODENAL L	TUBAGE DUODENAL A	STEAT.	HYPOT.	TROUBLES HEMATO A	TROUBLES HEMATO N	TROUBLES HEMATO T	MYELOGRAMME N	MYELOGRAMME H.	MYELOGRAMME T.M.	C. HEP.	ATTEINTE OSSEUSE I.	ATTEINTE OSSEUSE C.V.	ATTEINTE OSSEUSE A.Q	INF.	+	D.	DIAB.	↓IG	TRAITEMENT	EFFICACITE DU TRAITEMENT D.	EFFICACITE DU TRAITEMENT NFS	DECES
1	HOYER (1949)	7 mois	♂	Diarrhée		+				+	+++	+	+					+									Régime			+
2	BODIAN cas I (1952)	6 mois	♀	Diarrhée		+				+	+	+						+						+						+
3	LUMB-MAN BEAUTY cas I (1952)	1 mois	♀	Diarrhée	+	+	o			+		+										+					Extraits Pancréat.	+		+
4	NEZELOF-WATCHI cas I (1961)	2 mois	♂	Diarrhée		+	↘	↘	↘	+	++	+	+		Leucose A. mono			+			+						E.P., Vit. B12 Ac. Folique	+		+
5	WAGNER et coll. (1962)	1 mois	♂	Anémie			o			+		+	+	+		+						+					Corticoïdes Androgènes		+	
6	BODIAN cas I (1964)	9 sem.	♂	Diarrhée		+	o	N↓	↘	+	+++		+	+		+	+	+									Corticoïdes		+	
7	BODIAN cas II (1964)	? sem.	♂	Anémie		+	o	↘	↘	+	++	+	+				+					+					E.P. Fer, Ac. Folique	+	±	
8	SHWACHMAN cas I (1964)	2 mois	♀	Diarrhée			o	o	o	+	+	+	+	+		+								+			E.P., Corticoïdes	+		
9	SHWACHMAN cas II	10 mois	♂	Diarrhée			o	c	o	+		±	+	+		+											E.P., Régime	+		
10	SHWACHMAN cas III	7 mois	♂	Diarrhée	+	+	o	o		+	+++	+	+	+		+	+	+			+	+					E.P.	+		
11	SHWACHMAN cas IV	6 mois	♀	Anémie	+		↘	↘		N↓	+++	+	+			+	+				+	+			+					
12	SHWACHMAN cas V	10 sem.	♂	Anémie	+		o	o	o	+	+++	+	+	+		+	+				+	+		+			E.P.			
13	SHWACHMAN cas VI	1 mois	♀	Diarrhée			o	o	o	+	+++		+	+		+	+				+	+					E.P.	+		
14	MOZZICONACCI (1966)	9 mois	♂	Tr. Hémato.		+	↘	↘	o	+	+++	+	+	+		+		+				+				+	E.P., Corticoïdes	+	±	

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1e MANIF. DU SYNDROME	F.	ANAP.	TUBAGE DUODENAL			STEAT	HYPOT.	TROUBLES HEMATO.			MYELOGRAMME			C.	HEP.	ATTEINTE OSSEUSE			INF.	✝	D.	DIAB.	↓I	TRAITEMENT	EFFICACITE DU TRAITEMENT		DELE.
							T	L	A			A	N	T	N.	H	T.M.			D	C.V.	A.O.							D	NFS	
15	JEUNE et Coll. (1967)	3 mois	♀	Anémie			↘	↘	↘	+	+++	+	+	+		+						+	+	+				E.P., Vit B6	+	+	
16	BURKE et Coll. cas I (1967)	3 mois	♀	Diarrhée			o	o	o	+	+	+	+		+								+					E.P.			
17	BURKE cas II	19 mois	♀	Diarrhée	+		o	o	o	+	+	+	+										+					E.P.	+		
18	BURKE cas III	15 mois	♀	Diarrhée	+		o	o	o	+	+		+			+	+			+								E.P.	+		
19	BURKE cas IV	6 mois	♂	Diarrhée	+		o	o	o	+	+		+			+	+											E.P.			
20	BURKE cas V	6 sem.	♂	Hypotrophie		+	o	o	o	+	+	+	+	+		+				+			+					E.P.			
21	BURKE cas VI	8 mois	♂	Tr. Hémato.			↘	↘	↘	+	+	+	+			+							+		+						+
22	BURKE cas VII	13 mois	♂	Tr. Hémato.			o	o	o	+		+	+			+							+								
23	BURKE cas VIII	3 mois	♀	Diarrhée			o	o	o	+	+	+	+	+		+							+	+				E.P.	+	+	
24	BURKE cas IX	10 mois	♂	Diarrhée			o	o	o	+	+	+	+										+								
25	BURKE cas X	2 mois	♀	Hypotrophie		o	o	↘	↘	+	+	+	+										+	+							+
26	BURKE cas XI	4 mois	♀	Diarrhée			o	o	o	+	++	+	+		+					+								E.P.			
27	MÖLLER cas I (1967)	6 mois	♂	Diarrhée			o			±	+++		+	+									+								
28	HIGASHI - DOHI (1967)	5 mois	♂	Diarrhée		+	o	o	o	+	++		+		+					+			+								+

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1ère MANIF. DU SYNDROME	F.	ANAP.	TUBAGE DUODENAL T	L	A	STEAT.	HYPOT.	TROUBLES HEMATO. A	N	T	MYELOGRAMME N.	H.	T.M.	HEP.	ATTEINTE OSSEUSE D.	C.V.	A.O.	I.N.F.	↑	D.	DIAB.	↓Ig	TRAITEMENT	EFFICACITE DU TRAITEMENT D.	NF.	DEC
29	LAMBERT (1907) 6 cas			Diarrhée (5 cas) Infection respiratoire (1 cas)	2 cas	4 cas	↘	↘	↘ (3 cas)	+ 5 cas	+ 5 cas	+ 4 cas	+ 6 cas	+ 3 cas	+ 4 cas	+ 2 cas		+ 1 cas				+ 3 cas							+ 4 cas
35	SHMERLING et C. cas I (1968)	3 sem.	♂	Diarrhée	+		↘	↘	↘	+	+++		±						+	+	+	+		+	+		E.P.	+		
36	SHMERLING cas II	3 sem.	♀	Diarrhée	+		↘	↘	↘	+	++	±							+	+	+			+				+		
37	SHMERLING cas III	8 sem.	♀	Diarrhée			↘	↘	↘	+	++		+	+		+			+	+							E.P.	+		
38	SHMERLING cas IV	3 mois	♂	Diarrhée			o	o	o	+	+	+	+	+		+			+	+							E.P.	+		
39	HOOFT et Coll. (1968)	2 sem.	♂	Diarrhée		Rx+	o	c	c	+	+++	+	+		+							+	+	+		+	E.P, Régime	+		
40	PRINGLE et Coll. (1968)	3 mois	♀	Diarrhée			↘	↘	↘	+	+++	+	+	+		+			+		+	+					E.P., Vitamines			
41	SAINT-MARTIN et Coll. (1969)	3 jours	♂	Tr. Hématо.			↘	↘	↘	+	++	+	+	+		+	+	+	+		+		+	+			E.P.			
42	SACREZ et Coll. cas II (1969)	4 mois	♂	Diarrhée	+		o	↘	↘	+	+++	+	+	+		+					+	+	±				E.P., Régime	+		
43	TAYCI et Coll. cas II (1969)	6 mois	♂	Hypotrophie			o	Nle	↘	+	+++		+						+					+			E.P.			
44	HUDSON ALDOR (1970)	1 an	♂	Diarrhée			↘		↘	+	++		+	+	+		+				+	+		+		+	E.P.	+	±	
45	LÜCKING et GRÜTTNER (1972)	1 an ½	♀	Diarrhée			↘	↘	↘	+	+++	+	+	±		+			+		+	+		+			EP, Régime	±		
46	FELLMANN et Coll. (1972)	1ère année	♂	Diarrhée			↘	↘	↘	+	+		+						+		+						E.P.	+		

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1° MANIF. DU SYNDROME	F.	ANAP.	TUBAGE DUODENAL T	L	A	STEAT.	HYPOT.	TROUBLE HEMATT. A	N	T	MYELOGRAMME N	H	T.M.	HEP.	ATTEINTE OSSEUSE D	C.N.	A.O.	INF.	Y	D.	DIAB.	I.	TRAITEMENT	EFFICACITE DU TRAITEMENT I	JFS	DECE
47	DOE cas I (1973)	1° Enfance	♂	Diarrhée	+		o		o	+	+++		+	±		+	+					+		+		+	E.P.	+		
48	DOE cas II	1° Enfance	♂	Diarrhée	+		o		o	+	+		+			+							+			+	E.P.	+		
49	MacLENNAN STEINBACH cas I (1974)	6 mois	♂	Diarrhée			o	o	o	+	+++		+						+		+	+					E.P.	+	±	
50	McLENNAN cas II	5 mois	♀	Diarrhée			o			+	+++	+	+		+						+	+					E.P.	+		

GROUPE II

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1° MANIF. DU SYNDROME	F.	A	JAP.	TUBAGE DUODENAL T	L	A	STEAT.	HYPOT.	TROUBLES HEMAT. A	N	T	MYELOGRAMME N	H	T.M.	C	HEP.	ATTEINTE OSSEUSE D.	L.V	AC	I.S.F.	Y	D.	DIAB.	I.u	TRAITEMENT	EFFICACITE DU TRAITEMENT D.	NFS	DEC.
51	OPIE (1919)		♂	Infection		+						+								+				+								+
52	ROSSLE (1921)		♂	Infection		+					+									+				+								+
53	CLARKE · HEADFIELD (1924)	5 mois	♂	Diarrhée		+					+									+				+								+
54	GROSS (1926)	19 mois	♂	Hypotrophie		+					+	+++												+								+
55	HANTELMAN (1931)		♂	Infection		+							MALADIE DE HODGKIN											+								+
56	SIWE (1932)	6 mois	♂	Diarrhée		+					+	+++												+								+
57	DAVIE (1938)		♀	Infection		+														+				+	+							+
58	WISSLER et ZOLLINGER cas I (1945)	2 sem.	♂	Diarrhée		+					+	+							+	+						+			Régime	+		+
59	WISSLER cas II	1 mois	♀	Diarrhée		+					+	+++								+				+					E.P., Régime	+		+
60	CASE 34.512 MASSACHUSETTS GENERAL HOSP. (1948)	1 sem.	♀	Diarrhée		+					+	++								+				+								+
61	BODIAN cas II (1952)	1 sem.	♂	Diarrhée		+					+	+								+				+	+							+
62	LUMB · BEAUTYMAN cas II (1952)	6 jours	♂	Imperforation Anale	+	+																							Colostomie			+

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1° MANIF. DU SYNDROME	F.	ANAP	TOUX I	L	A	STEAT	HYPOT.	TROUBLES A	N	T	MYELOGRAMME N	M	T.M.		HEP	ATTEINTE OSSEUSE D	LV	AF	INF	Y	I.	DIAB	≥ I	TRAITEMENT	EFFICACITE DU TRAITEMENT I	DFS	
62	SEIFERT (1956)		♀	Diarrhée		+				+	+++							+					+								+
64	HEZELOF-WATCHI cas II (1961)	1 sem.	♀	Diarrhée		+				+	+++							+	+				+								+
65	SACREZ et col. cas I (1969)	3 sem.	♂	Hypotrophie	+	+												+													+

GROUPE III

N°	AUTEURS	AGE DE DEBUT	SEXE	1° MANIF. DU SYNDROME	F.	ANAP	TUBULAIRE T	TUBULAIRE –	TUBULAIRE A	STEAT.	HYPOT.	TUBULES A	TUBULES [illegible]	T	N	H	T.M.	–	HEP	ATTEINTE OSSEUSE D	ATTEINTE OSSEUSE ..V.	AC	IJF	+	⊥	DIAB	Ig	TRAITEMENT	EFF. T	VF
66	FREUDENBERG cas I (1904)	6 mois	♀	Diarrhée			o	o	o	+	++																	E.P.	+	
67	FREUDENBERG cas II	1° Enfance	♀	Diarrhée			c	c	c	+	++															+				
68	FREUDENBERG cas III	2 ans ½	♂	Diarrhée			o	o	Nle	+																				
69	HAVLIKOVA cas I (1967)	1° jour	♀	Diarrhée	+		o	o	c		+++												+	+				E.P. Corticoïdes		
70	HAVLIKOVA cas II	2 mois	♂	Diarrhée	+		o	c	↘		+++												+	+				E.P.		
71	GIEDION cas I (1968)	14 jours	♂	Diarrhée	+		o	c	c		++									+	+					+		E.P.		
72	GIEDION cas II	3 sem.	♀	Diarrhée	+		↘	↘	↘											+	+					+		c	+	
73	REGINSTER (1969)	3 mois	♀	Diarrhée			o	↘	↘	+	+++				+							+	+					E.P.	+	

Quant à notre observation, nous pouvons l'intégrer dans le Groupe I. Il s'agit bien d'un insuffisance pancréatique externe avec hypotrophie importante (supérieure à 4 déviations standard) et troubles hématologiques associés à type de pancytopénie par trouble de maturation médullaire. Par ailleurs la sensibilité aux infections est nette, fatale pour notre malade. Pour ce qui est des anomalies associées, notre observation se place dans le sous-groupe Ib : Syndrome de SHWACHMAN sans dysostose métaphysaire.
En outre il n'y a pas d'atteinte cardiaque, ni de troubles cutanés, ni de retard psychomoteur, par contre on note une atteinte hépatique marquée par la baisse des facteurs de coagulation vitamino K dépendants et une augmentation de l'ornithine-carbomyl-transférase.

Il s'agit donc d'une nouvelle observation de syndrome de SHWACHMAN, pour laquelle certains aspects particuliers sont à souligner :

* En effet le début précoce de la maladie dès la 48e heure de vie n'est observé que dans 1 observation de la littérature (3e jour : SAINT-MARTIN *(n°41)* d'une part [56].

  D'autre part l'existence de l'association diarrhée et pancytopénie n'est jamais signalée d'emblée.

  Au sein du Groupe I : 37 cas débutent par une diarrhée
  5 cas par une anémie
  4 cas par d'autres troubles hématologiques
  3 cas par une hypotrophie
  1 cas par une infection respiratoire.

  Mais il est vraisemblable que, comme dans notre observation, le diagnostic n'ait pas été évoqué dès les premiers jours de vie et que l'association de la diarrhée et des troubles hématologiques puisse être retrouvée rétrospectivement très tôt.

  En effet il en a été de même dans notre cas, le premier diagnostic évoqué sur les troubles hématologiques a été celui d'une infection néonatale. Et ce n'est que devant la persistance de la pancytopénie qu'il a été tenu compte de la diarrhée qui existait en fait dès la 48e heure.

* Par ailleurs, l'atteinte hépatique associée n'a été observée, du vivant des malades, que dans 2 autres cas de la littérature (MOZZICONACCI *(n°14)* [43], SAINT-MARTIN *(n°41)* [56].

  Elle porte essentiellement ici, sur les facteurs vitamino K dépendants, le reste du bilan hépatique étant normal comme dans l'observation de SAINT-MARTIN. Mais elle semble ici plus précoce bien qu'une hémostase complète n'ait pu être faite au 2e jour de vie. En effet on note à J2 un T.P. à 47% et ce n'est qu'au 5e mois que la preuve d'un déficit en facteurs II, VII et X sera faite, ne réagissant pas aux infections de vitamine K1.

SAINT-MARTIN à ce propos émet l'hypothèse que l'abaissement du taux des facteurs de la coagulation itamino K dépendants est liée à un trouble de l'absorption de la vitamine K, comme on peut en observer lors de diarrhée chronique avec malnutrition ou de mucovicidose [56].

Mais dans notre observation, ne faisant pas entrer en jeu l'absorption digestive de vitamine K1, d'une part l'injection par voie parentérale de vitamine K1 n'a pas entrainé ou que très lentement de remontée des facteurs vitamino K dépendants et d'autre part l'augmentation de l'ornithine-carbomyl-transférase, nous ont amené à penser qu'il existait une atteinte cellulaire hépatique.

Mais cette hypoyhèse ne semble pas être confirmée par l'analyse anatomopathologique du foie, qui ne montre que des lésions discrètes de stéatose diffuse et d'infiltrat inflammatoire portal, comme dans l'observation de MOZZICONACCI *(n°14)*. Mais dans son observation, il s'agissait d'un malade présentant une baisse du taux de prothrombine qui est remonté après vitamine K1 et qui par ailleurs avait présenté une hépatite virale dans ses antécédents [43].

x Les troubles hématologiques, ici à type de pancytopénie est observée dans 17 cas du Groupe I. Celle-ci est cependant dans notre cas précoce (dès la 48e heure de vie) et majeure, les 3 lignées sont touchées de façon marquée, ce qui n'est pas toujours le cas dans les autres pancytopénies observées, où, en particulier la thrombopénie est souvent modérée.

Par ailleurs à l'analyse des tableaux I et II de notre observation (évolution des taux de neutrophiles et lymphocytes) on peut remarquer que l'on assiste, lors des épisodes infectieux à une nette augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles, mais que celle-ci s'épuise rapidement (en particulier lors du dernier mois de vie). Tout se passe comme si, le nombre des neutrophiles circulants ne suffisant plus, on assistait à une démargination des neutrophiles ; mais ce phénomène est limité et le taux maximum des polynucléaires neutrophiles est rapidement atteint. Mais cette mobilisation de tous les neutrophiles circulants ne semble pas suffisante à juguler les infections, qui, surtout au cours du dernier mois de la vie de notre observation, sont récidivantes.

Ce qui nous amène à deux remarques:

D'une part, la sensibilité aux infections ne serait-elle pas due à une baisse des fonctions de ces neutrophiles ? (inhibition phagocytose ...) La valeur des neutrophiles de ce genre de malades était bien inférieure à celle de sujets sains, malgré la neutropénie.

D'autre part (Tableau II), pendant les 2 derniers mois de vie de notre malade, on assiste à une baisse du taux de lymphocytes, normal au début. Fait, qui semble confirmé par l'analyse anatomopathologique des

ganglions mésentériques (malheureusement, les seuls observés à l'étude anatomopathologique) qui montrent une déplétion lymphoïde. N'y aurait-il pas dans cette hypothèse une baisse des fonctions immunitaires cellulaires, alors que l'immunité humorale semble conservée (taux des immunoglobulines normal dans notre observation) ?

Cette sensibilité aux infections dans le cadre du syndrome devrait donc déboucher sur une étude systématique dans de nouveaux cas, de l'immunité humorale et cellulaire et de la fonction des neutrophiles.

PROBLEMES ETHOPATHOGENIQUES

Nous envisagerons successivement les différentes théories émises en insistant sur le fait qu'aucune de celles-ci n'est jusqu'à présent absolument prouvée . L'affection est congénitale et plusieurs théories peuvent l'expliquer .

1/- Origine malformative

Hypothèse émise par BODIAN semble infirmée par le fait que le pancréas conserve sa structure lobulaire, qu'on observe ni lésions inflammatoires, ni cicatrices fibreuses . Il s'agit plus vraisemblablement d'une lésion plus tardivement acquise frappant le pancréas après son développement embryonnaire [7] .

2/- Théorie génétique

C'est une théorie séduisante en faveur de laquelle plaide le caractère souvent familial de l'affection - (20 observations familiales sur 73) . Elle est reprise par tous les auteurs à la suite de SHWACHMAN .
L'anomalie génétique responsable de l'insuffisance pancréatique externe induirait également l'insuffisance médullaire et les troubles hématologiques (SHWACHMAN [62], JEUNE [34]), BURKE plaide également en faveur de cette théorie car une infection foetale peut difficilement atteindre 3 collatéraux sur 4, surtout lorsque le sujet sain est le deuxième né de la fratrie - (cas II, III, IV de BURKE *(n° 17, 18, 19)* [10]).

L'absence d'antécédents dans l'ascendance et l'atteinte égale des 2 sexes seraient en faveur d'une transmission autosomique récessive.

3/- Théorie infectieuse virale

Elle est évoquée pour la première fois par LUMB et BEAUTYMAN et défendue par plusieurs auteurs [39]. SEIFERT en particulier s'appuyant sur le fait que l'affection pancréatique ne touchant pas les ilôts de Langerhans est acquise pendant la vie foetale , compare les lésions pancréatiques à celles observées chez des souris infectées par certaines souches de virus coxsackies (souche Connecticut - 5) [59].

.../...

Il a été observé une nécrose des acini dans le pancréas d'enfants victimes d'infections à virus coxsackies. SHWACHMAN décrit des inclusions cellulaires dans les cellules acineuses, témoins possibles d'une atteinte virale, mais on ne les retrouve dans aucune autre observation [61].

Cette infection virale serait responsable à la fois d'hypoplasie pancréatique, de lésions cardiaques (telles les endomyocardites dues à des infections à coxsackies du groupe B (SEIFERT [59]) et de l'insuffisance médullaire. En effet, d'après SHWACHMAN la production des enzymes pancréatiques de l'individualisation du tissu lymphoïde apparaitraient au même moment (5e mois). Mais, d'après SAINT-MARTIN, la leucocytopoïese débuterait très tôt (embryon de 18mm) puisqu'on retrouve des myélocytes et des leucocytes dans la circulation foetale dès la 12e semaine : les acini pancréatiques se développant plus tardivement ne prenant un aspect fonctionnel que vers le 5e-6e mois [56].

Cependant il n'a jamais été mis en évidence d'anticorps anti-coxsackies, seuls LUMB et BEAUTYMAN trouvent une augmentation de ces anticorps chez la mère de leurs deux malades [39].

Par ailleurs, il n'existe dans aucune observation de notion d'infection apparente pendant la grossesse.

4/ - Théorie toxique

Une destruction pancréatique est décrite dans certaines intoxications :

- excès en DL éthionine (ALVIZOURY)
- excès en méthionine (KAUFMAN)
- excès en chlorothiazide (CORNISH)
- intoxication par l'acide borique (FISHER, VALDESDAPENA)
- traitement prolongé par des corticoïdes (BAAR, VOLIC).

Il semble que cette théorie puisse être retenue, car n'a été rapportée dans aucune des observations.

5/ - Théorie carentielle

Des lésions pancréatiques semblables à celles décrites dans le cadre du syndrome sont également observées en cas de :

- troubles nutritionnels chroniques, en particulier l'hypoprotidémie (BAGGENSTOSS, SHAPER, DIAMOND).
- Kwashiorkor (DAVIES, DIAMOND) où l'on peut également retrouver la notion d'une neutropénie.

Quant à une carence en vitamine B6 , B12, acide folique , méthionine ..... pouvant expliquer les troubles hématologiques, celle-ci peut difficilement être retenue, étant donné les résultats décevants des traitements utilisant ces différents produits .

Par ailleurs, les observations précoces du syndrome (telles l'observation de SAINT-MARTIN, ou la nôtre) semblent infirmer cette hypothèse .

6/- Théorie immunitaire

MÖLLER attribue la neutropénie observée chez ses 4 malades à un facteur cytotoxique pouvant être un anticorps antigranulocytaire et non antilymphocytaire . Le facteur cytotoxique n'ayant pu être identifié , le sérum des malades a néanmoins été trouvé actif contre les granulocytes du père d'un des enfants (cas III) et de la mère d'un autre malade (cas IV) [42]. C'est à cette occasion qu'il évoque la possibilité d'une telle action cytotoxique au niveau d'autres cellules, en particulier les cellules pancréatiques. Mais il est également à remarquer que sur ses 4 malades , un seul (cas I *(n° 27)*) présentait une insuffisance pancréatique externe confirmée et que d'autre part ce fait n'a été observé dans aucune autre observation .

De toutes ces théories , il est difficile de dégager une conception d'ensemble satisfaisante, tant pour expliquer l'atteinte pancréatique que pour relier celle-ci aux autres atteintes du syndrome et en particulier les troubles hématologiques .

MOZZICONACCI après la constatation d'une absence de cellules A des ilôts de Langerhans a incriminé la baisse d'un facteur endocrinien d'origine pancréatique à fonction hématopoïétique . Mais il n'existe pas de pathologie hématologique à type de l'hypoplasie médullaire, ni au cours d'autres affections pancréatiques , ni après pancréatectomie .

Le fait que la maladie soit génétique et à début pancréatique suppose que les atteintes en particulier cardiaques et hématologiques soient secondaires . Ce qui ne semble pas être le cas dans les observations à début précoce, et en particulier dans notre cas où les troubles hématologiques débutent dès le 2ème jour de vie .

L'infection virale pourrait également être responsable de la maladie . Les lésions pancréatiques seraient alors les séquelles d'une foetopathie touchant également le tissu hématopoïétique. Dans cette hypothèse nous devons signaler le fait que dans notre observation existait au 15ème jour de vie du point de vue radiologique, des bandes claires métaphysaires au niveau de l'extrémité inférieure

du fémur différentes des anomalies osseuses rencontrées dans le cadre de la maladie, mais par contre semblables à celles que l'on peut observer dans les cas de péritonite méconiale . S'agirait-il alors, comme dans ces observations de séquelles d'un drame hémodynamique placentaire ; d'autant plus qu'il existait dans notre observation des antécédents, puisque la mère avait présenté une première grossesse avec anomalies placentaires (endartérite sténosante avec infarctus blanc) donnant naissance à une fille mort-née ?

Mais cette hypothèse n'explique vraisemblablement pas tout et aucune autre observation de la littérature n'a mentionné de telles anomalies osseuses, ni de lésions placentaires .

Le fait qui ressort de toutes ces théories et qui pour l'instant semble démontré est que la maladie vraisemblablement est d'origine génétique autosomale récessive .

TRAITEMENT

1/- Traitement des troubles digestifs

x - Les extraits pancréatiques donnés pour pallier l'insuffisance pancréatique exocrine, ont seuls fait la preuve de leur efficacité . Ils ont en effet entrainé une amélioration de la stéatorrhée dans 29 cas sur 73 .

Ils doivent être donnés de manière continue et à doses suffisantes (différentes selon la marque du produit utilisé) .

Les résultats sont en général satisfaisants sur la diarrhée chronique et se traduisent parallèlement par une prise de poids appréciable .

Seul HOOFT conteste l'efficacité de ce traitement et propose uniquement un traitement diététique [31].

x - Un apport vitaminique quotidien doit prévenir des manifestations d'hypovitaminose grave .

x - Le régime diététique :

Il doit être adapté à l'âge, nécessitant sinon une diminution de l'apport lipidique, du moins l'exclusion de toute surcharge en graisses .

Nous avons fait remarquer dans notre observation que la courbe de poids était comparativement meilleure sous NUTRAMIGENE que sous ALL 110 . En effet, comme le NUTRAMIGENE est un hydrolysat de caséine, alors que l'ALL 110 est un caséinate ; ceci aurait pu nous faire évoquer d'emblée la possibilité d'une insuffisance pancréatique externe .

HOOFT préconise l'utilisation d'un régime à base de triglycérides à chaines moyennes (nombre de carbones inférieur à 12) . Il obtient de bons résultats dans son observation tant sur la normalisation des selles que sur la courbe pondérale, alors qu'il semble qu'après un essai de traitement par extraits pancréatiques, celui-ci s'est révélé être un échec . Ce traitement a été utilisé favorablement dans plusieurs maladies, en particulier l'entéropathie exsudative par lymphangiectosie intestinale, l'abétalipoprotéinémie, la fibrose kystique du pancréas . En pratique on peut utiliser le lait PORTAGEN dont 95 % des graisses sont des triglycérides à chaines moyennes - (Laboratoires ALLARD) .

..../...

2/- Soins de nursing

Il faut insister sur le fait qu'ils permettent d'éviter toute éventuelle complication d'infection, en particulier cutanée . Il faut se méfier en effet de toute dermite du siège , de toute érosion cutanée qu'il faut traiter avec énergie .

Par ailleurs dans la mesure du possible , respecter la relation mère-enfant , afin d'éviter l'hospitalisme en partie responsable des retards psychomoteurs .

3/- Traitement des troubles hématologiques

Plusieurs traitements ont été proposés mais les résultats en sont souvent décevants et discordants, si bien qu'il n'est pas possible d'indiquer une marche à suivre systématique .

Si les transfusions permettent de corriger partiellement les anémies graves , leur action n'est que passagère . Certaines anémies sont accessibles au traitement martial .

Pour la majorité des auteurs, et en particulier SHWACHMAN, aucun traitement n'a daction sur les troubles hématologiques . Il faut néanmoins signaler quelques cas de régression de ces troubles :

- Dans l'observation de WAGNER l'association corticoïdes + androgènes *(n° 5)* [68].
- Dans le cas I de BODIAN *(n° 6)* , les corticoïdes au long cours [8].
- Dans l'observation de JEUNE *(n°15)* , la vitamine B6 [34].
- Dans l'observation de MOZZICONACCI *(n°14)* [43] le cas VIII de BURKE [10] l'observation d'HUDSON *(n° 44)* [33] et celle du cas I de Mac LENNAN *(n°49)* [40] la normalisation des troubles survient uniquement sous l'influence des extraits pancréatiques .

4/- Traitement des infections

Il est primordial, ces infections conditionnant le pronostic. Son importance est surtout marquée pendant les 18 premiers mois de la vie où la sensibilité aux infections est fréquente, diminuant ensuite avec l'âge, malgré la persistance de la neutropénie .

Il s'agit bien sûr de l'antibiothérapie à doses suffisantes .

Mais, nous voudrions insister sur la prévention de ces infections surtout lors de la première enfance, ces enfants devant peut-être, pendant les premiers mois de la vie être mis en enceintes " germ-free " ?

CONCLUSION

Nous présentons l'observation d'une enfant atteinte d'une hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas avec troubles hématologiques, à type de pancytopénie par hypoplasie médullaire (syndrome de SHWACHMAN) pour laquelle nous relevons certains aspects particuliers, notamment la précocité de cette atteinte (48 ème heure de vie) , qui n'est observée que dans une seule observation de la littérature (3ème jour de vie - SAINT-MARTIN *(n°55)* [56]et l'association d'une atteinte hépatique, également rare notée à 2 reprises dans les autres cas décrits (MOZZICONACCI*(n°42)*[43]SAINT-MARTIN *(n° 55)* [56]).

A ce propos nous rapportons 73 cas relevés dans la littérature que nous proposons de classer en 3 groupes :

- Groupe I (50 cas) : Insuffisance pancréatique exocrine avec tests de la sueur normaux et troubles hématologiques associés (Syndrome de SHWACHMAN) .

- Groupe II (15 cas) : Insuffisance pancréatique externe sans troubles hématologiques, avec hypoplasie lipomateuse du pancréas à l'autopsie .

- Groupe III (8 cas) : Observations probables d'hypoplasie lipomateuse du pancréas, mais sans confirmation anatomopathologique et sans troubles hématologiques associés.

L'évolution de la maladie est grave par la survenue possible de manifestations cardiaques à type d'asystolie aigue et surtout d'infections à type de septicémie .

Le traitement est jusqu'à présent semblable à celui de la mucovicidose (extraits pancréatiques) et susceptible d'être amélioré par l'apport d'un régime de triglycérides à chaines moyennes de carbone et par la prévention des infections .

A propos des troubles hématologiques et de la sensibilité aux infections, nous posons le problème d'une exploration de l'immunité humorale (qui semble conservée) et cellulaire (lymphocytopénie ?) et de la valeur de la fonction des neutrophiles restants .

L'étiopathogénie de la maladie reste un problème posé à l'heure actuelle, le syndrome semble génétique autosomal récessif ; le début néonatal de notre observation renforçant l'hypothèse d'une atteinte congénitale ; mais l'hypothèse d'une embryopathie (virale ou autre) n'est pas écartée .

VU LE PRESIDENT DE THESE

M.H. LESTRADET

PROFESSEUR

—

VU LE DOYEN

DE LA FACULTE DE MEDECINE

LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

E. FOURNIER

—

V U ET P E R M I S D'IMPRIMER

LE PRESIDENT

DE

L' UNIVERSITE PARIS VII

M. A L L I O T

BIBLIOGRAPHIE

1 - BALO J. Die Lipomatose der Bauchspeicheldrüse und deren Bezug zur allgemeinen Fettsuch.

Virch Arch. 273 (1929) p. 320-330

2 - BANKS P.A. Some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease.

Gastroenterology 56 (1929) P. 601-617

3 - BARTHOLOMEN L.G., BAGGENSTOSS A.H., MORLOCK C.G., COMFORT M.W. Primary atrophy and lipomatosis of the pancreas.

Gastroenterology Vol 36 n° 5 (May 1959) p. 563-572

4 - BERESFORD O.D., OWEN J.K. Lipomatosis pseudohypertrophy of the pancreas.

J. Clin. Path. 10,n° 63 (1957)

5 - BIER H., POLONOVSKI C. Sécrétions pancréatiques externes du nourrisson et de l'enfant normaux.

Path. Biol, 21, n° 9, (1973) p. 1003-1013

6 - BLACKWOOD C.E., ERLANGER B.F., MANDL J. An improved test for the determination of trypsin, trypsin-like enzymes and enzymes inhibitors.

Analyt. Biochem. 2 (1961) p. 370

7 - BODIAN M. Fibrocystic disease of the pancreas.

Heineman Ltd., London (1952)

8 - BODIAN M., SHELDON N., LIGHTWOOD R. Congenital Hypoplasia of the exocrine pancreas.

Acta paediat. 53, n° 3 (1964) p. 282-293

9 - BURGERT E.O. Jr., DOWER J.C., TAUXE W.N. A new syndrome. Aregene native anemia, malabsorption (coeliac) dyschondroplasia and hyperphosphataemia (abstract.).

J. Pediat. 67 (1965) p. 711

10 - BURKE V., COLEBATCH J.H., ANDERSEN C.M., SIMONS M.J. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood.

Arch. Dis. Child. 42 (Aug. 1967) p. 147-157

.../...

11 - BURKHARDT L.
Lipomatose Pankreasatrophie bie Bronchecktasien.
Schwei. Ztsch. Allg. Path. 12 (1949) p. 203

12 - CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
Case 34512
New England J. Med 239 (1948) p. 975-979

13 - CLARKE C., HAEDFIELD G.
Congenital Pancreatic disease with infantilism.
Quart. J. Med. 17 (1924) p. 358-364

14 - COLEBATCH J.H., ANDERON C.H., SIMONS M.J., KURKE V.
Neutropenia and pancreatic disorder (letter to the editor).
Lancet (1965) p. 496

15 - DAVIE T.B. Massive remplacement of the pancreas by adipose tissue.
J. Path. and Bact. 46 n° 3 (May 1938) p. 473-479

16 - DINAGRNO E.P. Exocrine pancreas insufficiency. Current concepts of pathophysiology.
Postgrad. Med. 52 (Juil. 72) p. 135-140

17 - DOE W.F. Two brothers with congenital pancreatic exocrine insufficiency, neutropenia and dysgamaglobulinemia.
Proc. of the Roy. Soc. of Med. 66 (Nov. 73) p. 1125-1126

18 - DUBOIS FERRIERE H.
Atrophie lipomateuse du pancréas avec sprue symptomatique.
Rev. Méd. Suisse romande 59 (1939) p. 738-748

19 - DUPUY-JOIE M., MOZZICONACCI P.
Remarques sur la technique du tubage duodénal et le dosage de l'activité lipasique chez le nourrisson.
Ann. Pédiat. 6 (1958) p. 582

20 - DYCK W.P. Letter to the editor : Pancreatic exocrine insufficiency.
Am. J. Dig. Dis. 19 (1974) p. 389-390

21 - FELLMAN K. Unusual bone changes in exocrine pancreas insufficiency with cyclic neutropenia.
Acta Radiol. (Diagn) (Stock) 12 (1972) p. 428-432

.../...

22 - FREUNDENBERG E.
Zur Frage Hypoplasie des Pankreas.
Ann. Paediatr. Vol. 183 (1954) p. 321

23 - FREYCON F. Congenital lipomatous hypoplasia of the exocrine pancreas in children.
Pediatrie 19 (1964) p. 895-897

24 - GIEDION A., PRADER A., HADORN B., SHMERLING D.H., AURICCHIO S.,
Metaphysäre dysostose und angeborene Pankreasinsuffisenz.
Fortschr. Geb. Röntgenstr 108 (1968) p. 51-57

25 - GUY-GRAND D., GANTER P.
Hypoplasie du pancréas exocrine. A propos de l'étude histologique et histochimique d'un cas.
Ann. Anat. Path. 11 (1966) p. 5-17

26 - HADORN B., ZOPPI G., SHMERLING D.H., PRADER A., Mac INTYRE I., ANDERSON C.H. Quantitative assessment of the exocrine pancreatic function in infants and children.
J. Pediat. 73 (1968) p. 39

27 - HANTELMANN W.
Fettsuch und atropic der Bauchspeicheldrüse bei Jungendlichen.
Virch. Arch. Path. Anat. 282 (1931) p. 603-641

28 -HAVLIKOVA V., VYCHYTIL O., JULINEK J.
The syndrome of congenital pancreatic insufficiency, chronic respiratory disease and chronic liver damage.
Acta. Paed. Scand. 56 (1967) p. 676

29 - HIGASHI O., HAYASHI T., OHARA K., HONDA Y., KONNO T., SATO Y., YOSHIDA T., DOHI S., TAKEZAVA Y.
Pancreatic insufficiency with bone marrow dysfunction (Shwachman - Diamond - Oshi - Khaw's Syndrome) . Rapport of a case.
Tohoku J. Exp. Med. 92 (1967) p. 1-12

30 - HOFFMANN B. Hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine. A propos de 2 observations familiales.
Thèse médecine Strasbourg n° 95 (1968) p. 98

31 - HOOFT C., KRIEKEMAN J., VAN NEVEL C., TRAEN S.
Hypoplasie congénitale de la fonction exocrine du pancréas. Résultats obtenus par un régime de triglycérides à chaines moyennes.
Ann. Pédiat. Serv. Hop. Paris 15 (1968) p. 216-222

32 - HOYER A. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas with complete absence of exocrine tissue.
J. Path. and Bact. 61 (1949) p. 93-100

.../...

33 - HUDSON E., ALDOR T.
Pancreatic insufficiency and neutropenia with associated immunoglobulin deficit.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 125 (1970) p. 314-316

34 - JEUNE M., HERMIER M., GERMAIN D., COLLOMBEL C., MATHIEU M., DUC H., PONSON B.
Insuffisance exocrine pancréatique avec insuffisance hématopoïétique de la moelle osseuse chez l'enfant.
Syndrome de Shwachman.
Pédiatrie 22 n° 5 (1967) p. 551-568

35 - KINTZEN W. Zystich Pankreasfibrose Kombiniert mit Myokardfibrose.
Int. Z. Vitaminforsch 22 (1951) p. 273-289

36 - LAUNIALA K., FURUHJELM U., HJELT L., VISAKORPI J.K.
A new syndrome with pancreatic achylia and granulocytopenia.
Acta. Paediat. Scand. (Uppsala) Suppl. 177 (1967) 56 p. 28-29

37 - LEGER L., DETRIE P., GUYET-ROUSSET
Dégénérescence parenchymateuse chronique du pancréas.
Ses relations avec la lipomatose du pancréas.
Presse Méd. 68 (Sept. 1960) p. 1537-1540

38 - LUCKING T., GRUTTNER R.
Exocrine pancreatic insufficiency neutropenia metaphyseal-dysostosis and retardated growth (Shwachman's Syndrome).
Deutsch. Med. Wochensch. 97 (1972) p. 902-906

39 - LUMB B., BEAUTYMAN W.
Hypoplasia of the exocrine tissue of the pancreas.
J. of Path. and Bact. 84 n° 4 (1952) p. 629-639

40 - Mac LENMAN T.W., STEINBACH M.D. and H.L.
Shwachman's Syndrome. The broad spectrum of bony abnormalities.
Radiology 112 (1974) p. 167-173

41 - MEUWSEN L. Pankreaslipomatose bei polyglanduler Insuffisenz.
Zbt. J. Allg. Path. Anat. Path. 73 (1939) p. 273-278

42 - MÖLLER E., OLLN P., ZETTERSTROM R.
Neutropenia and insufficiency of the pancreas.
Acta Paediat. Scand. (Uppsala) Suppl. 117 (1967) p. 29-31

.../...

43 - MOZZICONACCI P., BOISSE J., ATTAL C., PHAM-HUI-TRUNG, GUY GRAND D., GRISCELLI C.
Hypoplasie du pancréas exocrine avec troubles hématologiques. Absence de cellules A dans les ilôts de Langerhaus.
Arch. Franç. Pédiat. 24 (1967) p. 741-760

44 - MOZZICONACCI P., BOISSE J., GUY GRAND D., GRISCELLI C.
Hypoplasie du pancréas exocrine et troubles hématologiques.
Journée parisienne de Pédiatrie 1966 - Ed. Méd. Flammarion p. 121-130

45 - NEZELOF C., WATCHI M.
L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. 18 (1961) p. 1135-1172

46 - NEZELOF C., LANCRET P.
Lésion de fibrose myocardique au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas.
Arch. Franç. Pédiat. 16 (1959) p. 1035-1046

47 - NEZELOF C. Les pancréatites interstitielles primitives chez l'enfant. Etude anatomoclinique de 6 observations.
Arch. Franç. Pédiat. 11 (1954) p. 579

48 - NORDIO S. La ipoplasie midollarie nell'infanzia, piridossino sensibile.
Minenra Pediat. 12 n° 48 (1960) p. 1565-1582

49 - OPIE E. L. Disease of the pancreas, its cause and nature.
J.B. Lippincott Company Philadelphia 1910 2° Ed.

50 - OZSOYLU S., ARGUN G.M.
Tryptic activity of the duodenal juice in a plastic anemia.
J. of Pediat. 70 n° 1 (1967) p. 60-64

51 - PRINGLE E.M., YOUNG W.F., HAWORTH E.M.
Syndrome of pancreatic insufficiency, blood dyscrasia and metaphyseal dysplasia.
Proc. Roy Soc. Med. 61 (1968) p. 776-777

52 - REY S., FREZAL J., ROYER P., LAMY M.
Absence congénitale de lipase pancréatique.
Arch. Franç. Pédiat. 23 (1966) p. 4-14

53 - ROBSON H.N., SCOTT G.B.D.
Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas.
Gastroenterology 23 (1953) p. 74-81

54 - ROSSLE R. Beitrag zur Kenntnis der gesunde und kranken Bauchspeicheldruse.

Beitrag. Path. Anat. 69 (1921) p. 163-184

55 - SACREZ R., KLEIN F., HOFFMANN B., LEVY J.M., GEISERT J., KORN R.
Hypoplasie du pancréas exocrine. Fibrose myocardique chez l'un des 2 frères observés.

Ann. Pédiat. 16 (1969) p. 43-48

56 - SAINT-MARTIN J., FOURNET J.P., CHARLAS J., SCHAISON G., NODOT A., MEYER B., VIALATTE J.
Insuffisance pancréatique exocrine avec granulopénie chronique. Un nouveau cas avec anomalies osseuses.

Arch. Franç. Pédiat. 26 (1969) p. 861-871

57 - SCHWERTH G.W., NEURATH H., KAUFMANN S.
Specific estenase activity of trypsin.

J. Biol. Chem. 172 (1948) p. 221

58 - SCHWERTZ G.W., TAKENAKA Y.
A spectrophotometric determination of trypsin and chymotrypsin.

Biochim. Biophy. Acta. (Auest.) 16 (1955) p. 57

59 - SEIFERT G. Lipomatose cystiche Pankreasfibrose und lipomatose Pankreasatrophie des Kindesalters.

Beitr. Path. Anat. 121 (1959) p. 64-80

60 - SHMERLING D.H., PRADER A., HITZIG W.H., GIEDION A., HADORN B., KUHNI M.
The syndrome of exocrine pancreatic insufficiency, neutropenia, metaphyseal dysostosis and dwarfism.

Helvetica Paediat. Acta. 24 (1968) p. 547-575

61 - SHWACHMAN H., DIAMOND L.K., OSKI F.A., KHAW K.J.
Pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. A new clinical entity (Abstract).

J. Pediat. 63 (1963) p. 835-837

62 - SHWACHMAN H., DIAMOND L.K., OSKI F.A., KHAW K.J.
The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction.

J. Pediat. 65 (1964) p. 645-663

.../...

63 - SIWE S.A. Uber die exokrine funktion der Pankreas und die folgen ihres wegfalles, ein Fall von fast totaler Agenesie der exocrinen feile der Pankreas.

Deutsch. Arch. Klin. Med. 173 (1932) p. 339-358

64 - SOMOGYE Diatasie activity of human blood.

Arch. Int. Med. 67 (1961) p. 665

65 - STOLL C. Le syndrome de Shwachman.

Méd. Inf. 81° A 1 (1974)

66 - TAYBI H., MITCHELL A.D., FRIEDMANN G.

Metaphyseal dysostosis and the associated syndrome of pancreatic insufficiency and blood disorders.

Radiology 93 (1969) p. 563-571

67 - THEODOROU S.D., ADAMS J.

An unusual case of metaphysal dysplasia.

J. Bone Jr Surg. 45B (1963) p. 364

68 - WAGNER H.P., SMITH N.J.

A study of detoxification mecanisms in children with aplastic anemia.

Blood 19 (1962) p. 676-686

69 - WATCHI M. Atrophie exocrine avec lipomatose du pancréas chez l'enfant.

Thèse Paris Méd. 1961

70 - WISSLER H., ZOLLINGER H.U.

Die familiare kongenitale Pankreas fibrose mit Bronchiektasien.

Helvet. Paed. Acta. (Suppl. 1) 1 (1945) p. 3-88